E2159

KAT

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII ȘTIINȚELOR MEDICALE DIN R.P.R.

Institut. de Documentare Tehnică
BUCUREȘTI
ОБМЕН - C... E
VYME... A - WY...ANA
TAUSCH - CMEHA

1

ianuarie — februarie 1957

EDITURA MEDICALĂ — STR. ARISTIDE BRIAND, 7
BUCUREȘTI

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil: Conf. E. PUȘCARU
Redactor responsabil adjunct: Farm. ELENA AITEANU
Secretar de redacție: Farm. GRAZIELLA BAICU-HEGYESI

MEMBRI

Col. farm. dr. C. APREOTESEI, farm. E. BUNEA, farm. V CIOCANELEA, farm. dr. D. GR. CONSTANTINESCU, farm. M. DUICULESCU, farm. dr. P. GOTTERBARM-Timișoara, farm. dr. C. ICHIM-Iași, prof. N. IOANID, conf. P. IONESCU-STOIAN, prof. I. MANTA-Cluj, prof. C. MAIOROVICI-Cluj, prof. L. MARTÓNFI-Tg. Mureș, farm. N. MAXIMESCU, prof. GH. NICULESCU, farm. dr. N. POPOVICI, farm. G. RÁCZ-Tg. Mureș, farm. D. TUDORAN, farm. I. VOICULESCU Timișoara

EDITURA MEDICALĂ
Str. Aristide Briand nr. 7
Telef. 36106—31589—64889
București

Könyvtár
TULAJDONA

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂȚII ȘTIINȚELOR MEDICALE

Redacția: București, Str. Progresului nr. 8 — Telef. 4.10.82

ANUL V IANUARIE 1 FEBRUARIE 1957

S U M A R

Farm. ELENA AITEANU — O importantă manifestare științifico-profesională. Congresul național de farmacie din Polonia . . . 3

REFERATE GENERALE

Farm. dr. VIORICA CUCU, farm. ELENA TARPO — Heleniena și acțiunea ei asupra retinei 12

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Prof. N. IOANID, conf. GH. BORȘ, I. POPA, EL. ZVÎNCĂ, I. STĂNOIU — Analiza toxicologică a aerului dintr-o fabrică de furfurol . . 18

Prof. L. MARTÖNFI, Tg. Mureș — Rîncezirea uleiurilor și unele probleme farmaceutice legate de aceasta 24

Farm. E. GRIGORESCU, farm. LIA SOMMER — Studiul farmacognostic al plantei **Geranium phaeum** L. 30

Farm. I. CRUCEANU, farm. I. DROC — Identificarea unor sulfamide prin analiza capilară luminiscentă 41

TEHNICĂ. RAȚIONALIZAREA MUNCII

Farm. dr. CL. BRĂILEANU, studente G. MĂLIN, C. MANOLESCU-DEVESEL — Studiul comparativ al cîtorva excipienți pilulari și influența lor asupra dezagregării și conservării 47

Farm. AL. MATEI, Pitești — Obținerea apei distilate cu ajutorul autoclavului 58

ORGANIZARE FARMACEUTICĂ. SCHIMB DE EXPERIENȚĂ

Farm. OLGA COSTIN — Aspecte din munca farmaciilor sovietice . . 62

Farm. ELENA AITEANU, farm. GRAZIELLA BAICU — O scurtă vizită la farmaciștii bulgari 66

ISTORIA FARMACIEI. FARMACOPEEA

Conf. E. PUȘCARU, farm. dr. L. CONIVER, farm. dr. H. VARCOVICI — Considerații asupra unor farmacopee apărute în ultimii ani . . 76

MEDICAMENTELE NOASTRE

Chimist GH. POLLAK, Cluj — Mercaseptul 85

RECENZII. REFERATE. NOTE 90

Din literatura universală de specialitate 93

Sumarele revistelor „Farmacia" apărute în 1956 99

*O importantă manifestare științifico-profesională. Congresul național de farmacie din Polonia **

Farm. Elena Aiteanu

Invitația la cel de al III-lea Congres național de farmacie, transmisă în urmă cu cîteva luni de Societatea de farmacie din Polonia, a făcut ca preocupările farmaciștilor din numeroase țări să fie îndreptate în ultimul timp spre același obiectiv: participarea la această importantă manifestare științifico-profesională și oglindirea cît mai expresivă a realizărilor științei și practicii farmaceutice din țara lor.

Fără îndoială că înfrigurarea cu care invitații de pretutindeni se pregăteau pentru a lua parte la acest congres n-a fost mai mică decît a acelora care îl organizau, deoarece în fiecare din noi exista dorința, la fel de puternică, de a aduce cu această ocazie o contribuție cît mai reală la progresul profesiei farmaceutice.

Pentru sectorul farmaceutic din țara noastră, acest eveniment a îmbrăcat o semnificație deosebită, deoarece de mulți ani nici o delegație de farmaciști romîni nu mai participase la o manifestare profesională de peste hotare.

Al III-lea Congres național de farmacie din Polonia s-a desfășurat la Varșovia în zilele de 17, 18 și 19 septembrie 1956.

Această întîlnire profesională a avut atît scopul prezentării unui bilanț al realizărilor științifico-profesionale din ultimii ani ale farmaciștilor polonezi, cît și stabilirea unui larg schimb de păreri între aceștia și delegațiile străine.

Astfel, în afara celor peste 700 de farmaciști polonezi, la congres au participat delegați ai societăților de farmaciști din nouă țări: Uniunea Sovietică, R.P. Bulgaria, R.D. Germană, R.P.F. Iugoslavia, R. Cehoslovacă, R.P. Chineză, R.P.D. Coreeană, R.P. Ungară și R.P. Romînă, precum și profesorul R. Ruyssen, vicepreședintele Federației internaționale farmaceutice.

Delegația romînă a fost alcătuită din conf. P. Ionescu-Stoian, directorul Institutului de cercetări farmaceutice și control al medicamentului din București, șeful delegației, și farm. Elena Aiteanu, secretara Secției de farmacie din Societatea științelor medicale.

Deschiderea lucrărilor a avut loc într-un cadru solemn și în pre-

---

* Comunicare făcută la Cercul de referate al Institutului de cercetări farmaceutice, București.

zența ministrului Sănătății, în sala festivă a Palatului culturii din Varșovia.

După cuvîntul de deschidere, rostit de prof. S. Krauze, președintele Societății de farmacie din Polonia, în limbile polonă, engleză, franceză, germană și rusă, a urmat conferința prof. J. Supniewski, intitulată „Remedii anticanceroase".

În continuare, lucrările congresului au fost prezentate pe patru secții:

— Secția de medicamente sintetice;

— Secția de plante medicinale;

— Secția de farmacie aplicată (cu Subsecția de istorie a farmaciei);

— Secția de chimie analitică (cu Subsecția de studii alimentare).

În cadrul acestor secții au fost expuse 114 comunicări științifice ale unora dintre cele mai proeminente figuri ale profesiei farmaceutice din orașele Varșovia, Poznán, Lodz și Cracovia.

Lucrările susținute, care au demonstrat un serios conținut științific, au constituit punerea la punct a unor metode cunoscute și totodată deschiderea unor noi perspective în domeniul cercetării farmaceutice.

Este suficient să parcurgi titlurile acestor lucrări, pentru a-ți da seama de complexitatea preocupărilor și realizărilor oamenilor de știință farmaciști din Polonia.

Varietatea temelor tratate și numărul mare de lucrări expuse[1] neîngăduindu-ne o comentare mai amplă, vom aminti doar cîteva din aceste titluri.

La *Secția de medicamente sintetice* au fost prezentate noi sinteze de medicamente, stabilirea acțiunii farmacologice a unor substanțe medicamentoase, studii și cercetări teoretice în domeniul unor produse chimice etc.:

— Sinteza cîtorva glicozide ale polihidroxiflavonolilor;

— Sinteza unor noi compuși din grupul ftalazinei, piridazinei și piperazinei;

— Noi derivați ai acidului barbituric;

— Activitatea hipotensivă a unor noi compuși din grupul ftalazinei, piridazinei și piperazinei;

— Efectul amidei acidului metiletilenglutaric asupra otrăvirii cu narcotice;

— Proprietăți farmacologice ale 2-naftilindandion, 1—3;

— Relația dintre activitatea ganglioplegică și structura sărurilor bis-cuaternare de amoniu;

— Condițiile de formare ale efedrinei și izomerilor ei din cis și trans-fenilpropilen;

— Studii asupra derivaților amidici ai acidului 4-tiocarboxilic și antipirin-4-carboxilic.

La *Secția de plante medicinale* lucrările au fost axate, atît pe cercetarea activității biologice, fungistatice sau bactericide a unor plante sau a principiilor active izolate din ele, cît și pe grupe de probleme,

---

[1] Rezumatele tuturor lucrărilor prezentate la congres se găsesc la Secția farmacie din Societatea științelor medicale str., Progresului nr. 8. unde pot fi consultate; la cerere pot fi trimise colegilor din provincie.

ca: dinamica acumulării principiilor active, izolarea şi extragerea principiilor active din diverse plante medicinale, valorificarea materiilor prime vegetale din Polonia.

Astfel, cităm:

— Activitatea biologică a constituenţilor din extracte de *Dryopteris;*

— Activitatea fungistatică a preparatelor de *Chelidonium majus* L., şi a cîtorva principii izolate;

— Activitatea batericidă a cîtorva alcaloizi din *Chelidonium majus* L., asupra anumitor microorganisme.

— Dinamica acumulării uleiurilor esenţiale în rizomul de *Acorus calamus* L.;

— Dinamica acumulării uleiurilor esenţiale în organele subterane *de Arhangelica officinalis* Hoff.;

— Dinamica acumulării alcaloizilor în *Chelidonium majus* L.;

— Dinamica acumulării glicirizinei şi factorului plasmolitic în organele subterane de *Glycyrrhiza glabra* L.;

— Izolarea alcaloizilor din *Herba Leonori cardiaceae,* prin cromatografie;

— Separarea cromatografică a alcaloizilor din ergot;

— *Forsythia* (florile) ca sursă de rutin;

— Valoarea utilitară a cîtorva varietăţi de *Capsicum anuum* L.;

— Studii cu privire la cultura lui *Carum carvi* L. în Polonia.

La *Secţia de farmacie aplicată,* lucrările prezentate au cuprins rezolvarea ştiinţifică a unor probleme de practică farmaceutică, precum şi studii şi realizări privind unele formule medicamentoase frecvent utilizate astăzi:

— Imbunătăţirea metodelor de preparare a extractelor de beladonă;

— Incercări de a obţine preparate indigene care să înlocuiască tinctura de opiu simplă;

— O metodă rapidă de a obţine forme galenice la presiune mărită;

— Influenţa ultrasunetelor asupra eficacităţii infuziilor de coajă de China;

— Adsorbţia pirogenilor cu ajutorul filtrelor de cărbune poloneze;

— Metodologia recepturii aseptice în farmacie;

— Studii asupra unor noi baze de unguent;

— Studiul stabilităţii penicilinei în diferite forme farmaceutice;

— Noi realizări în domeniul purificării şi concentrării serului difteric;

— Noi realizări în domeniul liofilizării vaccinului B.C.G.

Lucrările expuse în cadrul *Secţiei analitice* au adus rezolvarea unor probleme de practică analitică, prin punerea la punct a metodelor existente şi folosirea unor metode noi şi aparaturi moderne:

— Titrarea antipirinei în medii neapoase;

— Titrarea în medii neapoase a cîtorva picraţi de amine;

— Titrarea în medii neapoase a cîtorva prescripţii magistrale cu două componente;

— Determinarea bismutului în preparatele farmaceutice, prin utilizarea sării disodice a acidului etilendiamintetraacetic;

— Utilizarea oxidului de mercur pentru identificarea cîtorva compuşi chimici;

— Analiza cantitativă a cîtorva amestecuri de receptură (colire) ;

— Determinarea alcoolului metilic în analiza toxicologică ;

— Aplicarea cromatografiei pe hîrtie, pentru separarea sulfamidelor din medicamente ;

— Cercetarea gradului de alterare a soluţiilor de novocaină (hidroliza şi descompunerea prin decarboxilare pînă la anilină).

La *Subsecţia de studii alimentare,* printre altele, au fost prezentate următoarele lucrări :

— Studii asupra conţinutului în colină la ciuperci ;

— Numărul etanolic, o nouă constantă pentru grăsimi şi uleiuri ;

— Proprietăţile toxice ale proteinelor din cîteva plante leguminoase ;

— Izolarea bacteriilor care provoacă sinteza vitaminei B_{12}.

Trebuie arătat că delegaţia romînă, fiind compusă numai din două persoane, nu a putut fi prezentă la toate şedinţele de comunicări, după cum, de asemenea, nu a putut cuprinde o serie de obiective care ne-ar fi interesat, ca : Facultatea de farmacie, Laboratorul central de control al medicamentelor, farmacii de spitale etc.

Merită reliefată participarea impresionant de numeroasă la şedinţele tuturor secţiilor, interesul real cu care au fost urmărite comunicările, precum şi dezbaterile vii care au avut loc pe marginea expunerilor făcute.

Delegaţii străini au luat parte activă la discuţiile purtate, expunînd în acelaşi timp din realizările şi preocupările care există în ţările lor, în domeniul specialităţii respective.

În cadrul Secţiei de farmacie aplicată, conf. P. Ionescu-Stoian a prezentat lucrarea sa „Despre incompatibilităţi farmaceutice", întocmită în colaborare cu colectivul Catedrei de farmacie galenice a Facultăţii de farmacie din Cluj.

De asemenea, delegaţia romînă a depus la Biroul congresului lucrările „Dozarea quercetinei şi a rutinului" de farm. dr. D. Gr. Constantinescu şi farm. Rodica Oţeleanu şi „Cercetări asupra alcaloizilor din *Veratrum*" de farm. dr. E. Cionga şi farm. dr. Viorica Cucu.

★

Nu putem să vorbim despre Congresul naţional de farmacie de la Varşovia fără a ne opri şi asupra felului în care colegii farmacişti polonezi au ştiut să-şi primească şi să-şi găzduiască oaspeţii, să organizeze şi să asigure o perfectă desfăşurare a lucrărilor congresului.

Chiar din momentul sosirii noastre în gara Varşovia şi pînă în clipa despărţirii, în tot timpul şederii în Polonia, am simţit permanent prietenia caldă şi sinceră cu care ne-au înconjurat colegii polonezi.

Ei au stat continuu la dispoziţia noastră, fiind gata în orice moment să ne dea cele mai amănunţite explicaţii asupra tuturor locurilor şi lucrurilor văzute, reuşind totodată să ne creeze condiţii optime în tot timpul vizitei noastre.

În special persoana prof. S. Krauze, preşedintele Societăţii de farmacie, animatorul şi sufletul congresului, permanent prezent alături de fiecare invitat, face ca zilele petrecute în Polonia să rămînă cît se poate de plăcut şi de adînc întipărite în amintirea noastră.

In ceea ce priveşte lucrările congresului, subliniem că perfecta lor organizare a permis ca ele să se desfăşoare în cele mai bune condiţii.

Astfel, orele indicate în program au fost respectate cu stricteţe, au fost asigurate săli spaţioase, sugestiv pavoazate şi avînd o acustică foarte bună (completată şi prin instalaţii fixe şi mobile de microfoane puse la dispoziţia conferenţiarilor).

Expunerile erau însoţite de grafice şi proiecţii, iar delegaţiile străine au avut la dispoziţie, atît interpreţi polonezi, cît şi rezumatele tuturor lucrărilor, traduse în limba rusă şi engleză.

In holul clădirilor în care s-au ţinut şedinţele au fost amenajate expoziţii de produse ale industriei de medicamente din Polonia (substanţe şi medicamente condiţionate), droguri şi plante medicinale, publicaţii şi material de popularizare, precum şi standuri pentru vînzarea publicaţiilor farmaceutice poloneze de specialitate.

Pe lîngă participarea la cel de al III-lea Congres de farmacie de la Varşovia, vizita în Polonia a prilejuit invitaţilor şi posibilitatea de a admira meleagurile pitoreşti şi vechea civilizaţie a acestei ţări prietene, ca şi aceea de a cunoaşte mai îndeaproape trecutul plin de suferinţe şi eroismul biruitor al poporului polonez.

Astfel, în afară de Varşovia, oraş în plină reconstrucţie, am vizitat Cracovia, cel mai vechi monument al civilizaţiei, artei şi culturii poloneze, ne-am oprit la Auschwitz, vestitul lagăr de exterminare, conceput de făuritorii celei mai triste „civilizaţii" din istoria omenirii, după care am vizitat noul şi măreţul oraş Nova Hutta, construit din temelii în ultimii 6 ani, unde se află şi un imens combinat metalurgic, mărturie a luptei hotărîte a poporului polonez pentru viitorul fericit al ţării sale.

De asemenea, am vizitat Fabrica de penicilină de la Tarchomin, Fabrica de medicamente de la Cracovia, iar în oraşul Varşovia, Fabrica de produse opoterapice, Institutul de cercetări farmaceutice, comitetul Farmacopeei, Direcţia generală farmaceutică, Societatea de farmacie din Polonia, farmacii de circuit închis şi deschis, care ne-au permis să cunoaştem mai îndeaproape realizările pe tărîm ştiinţific şi profesional ale colegilor noştri farmacişti polonezi.

Cu acest prilej am reuşit să strîngem un bogat material informativ şi documentar[1], care merită a fi studiat în vederea aplicării, şi la noi, a metodelor şi sistemelor neintroduse pînă în prezent şi care în Polonia au dat rezultate bune, ca: existenţa unei societăţi independente de farmacie; acordarea sporului de periclitate tuturor cercetătorilor din institutele farmaceutice (independent de secţia în care lucrează); unele aspecte din organizarea sectorului farmaceutic (structura şi poziţia Direcţiei generale farmaceutice în cadrul Ministerului Sănătăţii, relaţiile cu industria de medicamente, problema planificării, programul de 7 ore al tuturor farmaciştilor din reţea etc.).

Totodată, trebuie să arătăm că unul dintre rezultatele cele mai valoroase ale participării delegaţiei romîne la Congresul de la Varşovia l-a constituit stabilirea legăturilor ştiinţifice şi profesionale cu farmaciştii polonezi şi cu membrii delegaţiilor străine.

---

1 Parte din acest material va face obiectul unui alt articol, care va fi publicat într-unul din numerele viitoare ale revistei „Farmacia".

Делегация Советского Союза, принимавшая участие в работе III-го научного фармацевтического съезда Польской народной республики, шлет сердечный привет румынским коллегам и пожелания дальнейших успехов в научной и практической работе фармацевтической общественности Вашей республики.

С приветом

А. Обоймакова

[signature]

23/IX-1956 г.

1. — Delegația U.R.S.S. care a luat parte la cel de al III-lea Congres științific al famaciștilor din Republica Populară Polonă vă salută din toată inima, colegi romîni, și vă dorește tot succesul în lucrările voastre științifice și practice din cadrul Societății științifice și practice din Romînia

Cu cele mai bune salutări,
Prof. A. Abajmakowa

2. — Congresul științific al prieteniei farmaceutice care a avut loc la 17, 18 și 19 septembrie 1956 la Varșovia, a fost un prilej pentru a lua cunoștință reciprocă de situația farmaciei în țările vecine. Aceasta se referă îndeosebi la farmacia romînă și bulgară, pe care le reprezentăm la Congres, și care au stabilit un contact strîns.

Doresc ca acest contact să fie începutul unor legături strînse, frățești și de vecinătate, pentru continua dezvoltare a științelor farmaceutice din țările noastre.

Prof. A. Bojcinof, președintele Societății de științe farmaceutice din Bulgaria

III научен конгрес на Полското фармацевтично дружество, състоял се на 17, 18 и 19 септември 1956 в Варшава допринесе за взаимното изучаване на състоянието на фармацията в отделните страни. Това особено се отнася за румънската и българската фармация, тъй като представителите на конгреса установиха тесен контакт.

Пожелавам този контакт да бъде началото на тесни братски, съседски отношения за правилното развитие на фармацевтическата наука в нашите страни.

Проф. А. Бойчинов
Председател на научното фармацевтическо дружество в България.

3. — Delegația Republicii Coreene trimite cele mai bune salutări farmaciștilor din Romînia și dorește ca Coreea și Romînia să fie unite prin muncă, pentru binele farmaciei, pentru a îmbunătăți și a realiza în cel mai înalt grad progresul farmaciei și pentru ca să existe schimbul de experiență care va ajuta cele două țări.

Prof. Ro-Wen-Sop

루-마니아 약학의 장래 발전
을 위하여 축원하여 마지 않으며
금후 우리 조선 약학도 [illegible] 일층
더욱 밀접한 련계 하에 약학
발전에 공헌할 것을 확신하며
본 대회에 참가함을 계기로 우리
들은 굳게 맹세합시다

조선약학회대표

도병섭

1956.9.23 리제숙

Astfel, au fost stabilite legături cu : prof. S. Krauze, prof. Z. Jerzmanowska, prof. F. Modrzejewski, prof. P. Kubikowski, prof. E. Borkowski, conf. S. Rajkowski (R.P. Polonă) ; prof. R. Ruyssen (Belgia) ; prof. A. N. Abajmakova (U.R.S.S) ; decan M. Penka, farm. J. Kysela (R. Cehoslovacă) ; prof. Tai-Zen-Lieu (R.P. Chineză) ; prof. A. Bojcinof (R.P. Bulgaria) ; farm .dr. I. Molnár (R.P. Ungară) ; farm. dr. V. Pavlov (R.P.F. Iugoslavă) ; prof. Valentin (R.D. Germană) ; prof. To-Wen-Sop (R.P. Coreea).

Koristimo priliku da izražavamo
[illegible] rumunskim [illegible]
[illegible] jugoslovenskih farmaceuta
rumunskim [illegible] i želju za saradnju
na svim područjima farmacije

23-IX-56 mgr Venceslav Pavlov

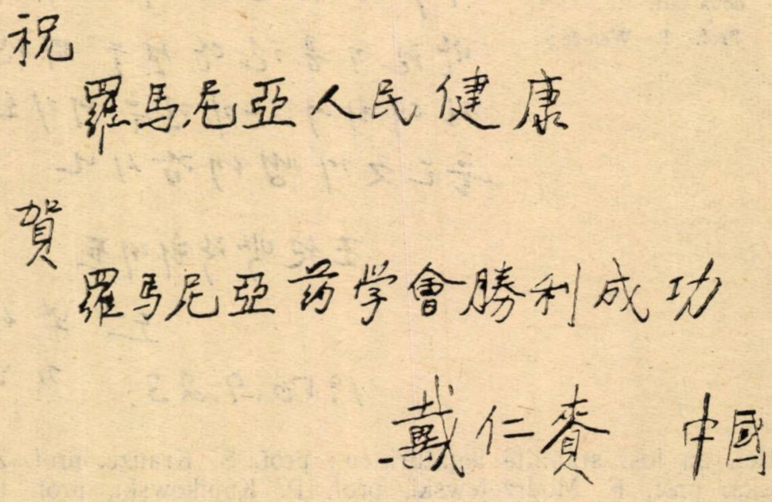
[illegible]

4. — Profit de ocazia întîlnirii cu amabila delegație romînă pentru a saluta, în numele farmaciștilor iugoslavi, pe farmaciștii romîni și de a exprima dorința colaborării noastre în toate domeniile farmaciei

Farm. dr. Venceslav Pavlov

Delegaţia romînă a înmînat acestora diverse materiale documentare publicate la noi în ţară.

De asemenea, s-a realizat un schimb de păreri privind diferitele probleme ale ştiinţei şi practicii farmaceutice, ca : învăţămîntul farmaceutic, posibilităţile de cercetare ştiinţifică, industria medicamentului, organizarea sectorului farmaceutic, posibilitatea unor schimburi organizate de farmacişti din toate domeniile de specialitate, aparţinînd tuturor ţărilor participante la congres.


祝
羅馬尼亞人民健康
賀
羅马尼亞药学會勝利成功
戴仁壽 中國

5. — Farmaciştii chinezi transmit un călduros salut farmaciştilor din Romînia şi doresc să întreţină cu ei relaţii de colaborare.

Prof. Tai-Zen-Lieu

Totodată, am luat hotărîrea să întreprindem un schimb permanent de reviste şi de alte materiale informative sau documentare, conform înţelegerii stabilite cu fiecare delegaţie în parte.

În concluzie, putem afirma că participarea delegaţiei romîne la cel de al III-lea Congres naţional de farmacie din Polonia, ca şi schimbul de păreri şi vizitele făcute în decursul şederii noastre în această ţară, timp de 9 zile, au constituit o lărgire a orizontului profesional, precum şi posibilitatea cunoaşterii şi însuşirii unor metode noi şi valoroase.

Faţă de experienţa dobîndită şi de preţioasele documente şi materiale însuşite, considerăm foarte util intensificarea participării farmaciştilor noştri la manifestările ştiinţifice şi profesionale din alte ţări, precum şi instituirea unui schimb organizat între farmaciştii acestor ţări.

Articol intrat în redacţie în octombrie 1956.

ВАЖНОЕ НАУЧНО-ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ СОБЫТИЕ: КОНГРЕСС ПОЛЬСКИХ ФАРМАЦЕВТОВ

Е. Аитяну

UNE IMPORTANTE MANIFESTATION SCIENTIFIQUE PROFESSIONELLE. LE CONGRES NATIONAL DE PHARMACIE DE POLOGNE

E. Aiteanu

AN IMPORTANT SCIENTIFIC AND PROFESSIONAL EVENT THE NATIONAL CONGRESS OF PHARMACY IN POLAND

E. Aiteanu

EIN BEDEUTENDES WISSENSCHAFTLICH-BERUFLICHES EREIGNIS DER LANDES-APOTHEKERKONGRESS IN POLEN

E. Aiteanu

Heleniena şi acţiunea ei asupra retinei

Farm. dr. **Viorica Cucu**, şef de sector, farm. **Elena Tarpo**, cercetător principal la Institutul de cercetări farmaceutice, Bucureşti

Heleniena ($C_{72}H_{116}O_4$) este esterul dipalmitic al luteinei şi deci un derivat carotenoidic hidroxilat (xantofilă). Ea are un izomer — fizaliena care este esterul dipalmitic al zeaxantinei. Luteina şi zeaxantina sînt izomeri cu aceeaşi formulă : $C_{40}H_{56}O_2$.

În timp ce datele din literatură cu privire la fizaliena sînt suficiente pentru a o caracteriza destul de bine din punct de vedere fizico-chimic, cele cu privire la heleniena sînt foarte puţine şi incomplete.

Heleniena a fost izolată pentru prima dată din florile de *Helenium autumnale*. Ea a fost găsită apoi şi în florile de *Arnica montana, Cheiranthus Sennoneri, Doronicum Pardalianches, Helenium grandicephalum, Heliopsis scabrae major, Heliopsis scabrae cinnae florae, Narcissus pseudonarcissus, Silphium perfoliatum, Tagetes aurea, Tagetes patula, Tagetes nana Ehrenkreuz, Tropaeolum majus* (2).

Produsul se extrage, fie cu eter de petrol, concentratul eteric purificîndu-se prin precipitări succesive cu metanol şi acetonă, fie cu acetonă, după extragerea drogului cu metanol, în scopul îndepărtării coloranţilor flavonici (3).

Prin purificarea produsului brut astfel obţinut şi prin cristalizarea lui din alcool se obţine heleniena sub formă de pulbere roşie alcătuită din agregate globuloase de cristale cu aspect ceros ; are P.F. = 92^0 ; ea prezintă în sulfură de carbon maximum de absorbţie la 511;478 şi 466 μ (3;4;5;6;7).

Este uşor solubilă în eter, eter de petrol, benzen, cloroform, greu solubilă în alcool şi metanol ; solubilă în acetonă, mai ales la cald.

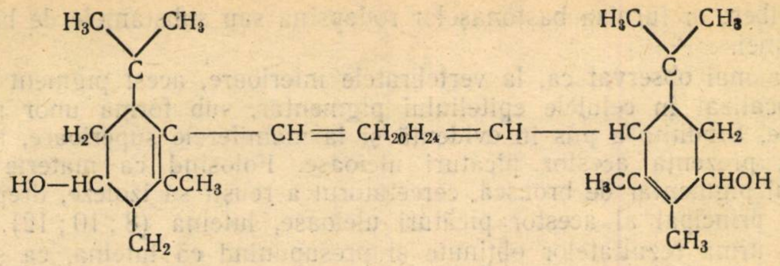
În aer, heleniena se autooxidează lent, decolorîndu-se.

Dozarea helenienei se face fotocolorimetric (5).

Prin hidroliză alcalină, heleniena se desface într-o moleculă de luteină şi două molecule de acid palmitic (3).

$$C_{15}H_{31}-COOC_{40}H_{54}OOC-C_{15}H_{31} \longrightarrow HOC_{40}H_{54}OH+2C_{15}H_{31}COOH$$

Luteina (dihidroxi - α- caroten), care se obţine din hidroliza helenienei, are P.F. = 192,8—$193,2^0$; $(\alpha)_{Cd}^{20} = +160^0$ ($CHCl_3$) şi maximum de absorbţie în sulfură de carton la 508;475 şi 445 μ (3).



Heleniena nu a intrat în terapeutică în urma folosirii ei empirice sau datorită întîmplării, cum se petrec lucrurile de obicei, ci în baza unor ipoteze emise și experiențe întreprinse de Studnitz asupra procesului de transformare fotochimică a rodopsinei.

Rodopsina, substanța vizuală a retinei, sau purpura galbenă, cum i se mai spune, joacă un rol important în procesul vederii, care poate fi astfel schematizat: excitația luminoasă → descompunerea fotochimică a rodopsinei → imprimarea excitației pe epiteliul senzitiv al retinei → conducerea excitației → senzația luminoasă.

Încă din 1877, Boll a descoperit că rodopsina localizată în celulele senzitive ale retinei, numite după forma lor, bastonașe, se modifică sub influența luminii, și anume: la întuneric ea are o culoare roșie, care dispare complet după 15 minute de lumină, reapărînd în întuneric (12).

Rolul important al rodopsinei în reacțiile fotochimice ale retinei nu mai este pus la îndoială, dar natura ei chimică rămîne încă în mare parte nelămurită.

În 1930, Wald reușește să dovedească participarea vitaminei A în procesul de transformare a rodopsinei. El explică decolorarea rodopsinei prin transformarea ei chimică și sub influența luminii cînd se desface într-o moleculă de proteină incoloră și o substanță galbenă de natură carotenoidică, denumită de el „retinen" și care se tranformă mai departe în vitamina A; în întuneric, rodopsina se regenerează (12).

Mai tîrziu, Morton și colaboratorii au demonstrat că retinenul administrat oral, subcutanat sau peritoneal se transformă, prin resorbție, în vitamina A (12).

Prin urmare vitamina A este un factor care intervine în procesul de transformare a rodopsinei. Astfel se explică faptul de mult cunoscut, și anume că, în cazul unei carențe în vitamina A, primele indicii sînt tulburările de vedere în amurg și în noapte, tulburări care sînt înlăturate prin administrarea unei cantități mari de vitamină A.

În 1940, Studnitz pornește de la ipoteza că epiteliul pigmentar al retinei, așezat topografic în imediata vecinătate a celulelor senzitive (bastonașe și conuri) ale retinei, ia parte la procesul de regenerare a rodopsinei. Într'adevăr, s-a observat că, sub influența luminii bastonașele se întind spre epiteliul pigmentar și totodată pigmentul galben din celulele epiteliului pigmentar se deplasează spre bastonașe, se înfiltrează printre aceste celule și se împuținează. La întuneric se observă fenomenul invers: bastonașele se îndepărtează de epiteliul pigmentar, iar pigmentul crește în substanță și se retrage înapoi în epiteliul pigmentar. Acest fenomen a justificat ipoteza după care epiteliul pigmentar, prin pigmentul

său galben, ar furniza bastonaşelor rodopsina sau substanţele de bază ale rodopsinei.

S-a mai observat că, la vertebratele inferioare, acest pigment galben este localizat în celulele epiteliului pigmentar, sub forma unor picături uleioase. Studnitz a pus în evidenţă şi la mamiferele superioare, inclusiv la om, prezenţa acestor picături uleioase. Folosind ca materie primă epiteliul pigmentar de broască, cercetătorul a reuşit să izoleze, drept component principal al acestor picături uleioase, luteina (8; 10; 12).

In urma rezultatelor obţinute şi presupunînd că luteina, ca şi vitamina A, participă la procesul de transformare a rodopsinei, servind probabil ca substanţă de bază la regenerarea ei (prin aceasta putînd influenţa anumite funcţii ale retinei, în care rodopsina joacă un rol important, cum ar fi adaptarea), Studnitz întreprinde un şir de experienţe de influenţare farmacologică a funcţiilor retinei prin luteină, administrată sub formă de ester dipalmitic sau heleniенă.

Sensibilitatea ochiului, respectiv a retinei, de a percepe senzaţia luminoasă se modifică în funcţie de intensitatea luminii. Această capacitate de modificare a sensibilităţii se numeşte adaptare.

Adaptarea la lumină are loc în cazul în care ochiul trece la lumină, după ce a stat un timp îndelungat la întuneric. In primul moment, lumina orbeşte ochiul şi numai după un anumit interval de timp el recapătă posibilitatea de a vedea clar obiectele.

Adaptarea la întuneric este fenomenul invers: ochiul, trecînd de la lumină la întuneric, nu vede nimic în primul moment şi numai treptat se obişnuieşte cu întunericul. Modificarea sensibilităţii retinei în timpul adaptării la întuneric se produce în sensul unei creşteri relativ rapide în primele 30—40 de minute, apoi scade, pentru ca după aproximativ 2 ore să se poată considera că sensibilitatea retinei s-a stabilit la un nivel constant.

Adaptarea ochiului la lumină şi întuneric are loc paralel cu anumite fenomene retino-motorii şi cu descompunerea, respectiv cu regenerarea, rodopsinei.

In adaptarea la lumină, bastonaşele se întind, cum am mai spus, spre epiteliul pigmentar al retinei, rodopsina se descompune, pigmentul din epiteliul pigmentar migrează spre bastonaşe, iar conurile — celelalte celule senzitive ale retinei, dispuse topografic în rînd cu bastonaşele şi lipsite de rodopsină — se scurtează şi se îngroaşă. Aceste conuri sînt considerate răspunzătoare de adaptarea la lumină. De altfel, în retina animalelor care au un mod de viaţă diurn (de pildă găinile) există numai conuri. Tot conurile sînt capabile să dea senzaţia cromatică, servind astfel la vederea diurnă sau cromatică.

In adaptarea la întuneric, conurile se întind spre epiteliul pigmentar, în timp ce bastonaşele se îndepărtează de el, pigmentul se retrage în epiteliul pigmentar, iar rodopsina se regenerează. Deplasarea conurilor are loc repede, în 2—3 minute. Această perioadă a adaptării la întuneric se numeşte „adaptare imediată". Mişcarea particulelor de pigment şi regenerarea rodopsinei se produce mai lent, în 30—40 de minute; ea coincide cu perioada de creştere rapidă, a sensibilităţii retinei, „adaptarea rapidă".

Bastonaşele sînt considerate răspunzătoare de adaptarea la întuneric, fapt pentru care se mai numesc „aparat de vedere crepusculară sau

nocturnă". La animalele nocturne (lilieci, cucuvele), retina conține în special bastonașe.

Experimentările efectuate au permis să se constate că, atît vitamina A, cît și heleniena, influențează adaptarea la întuneric, mărind sensibilitatea aparatului de bastonașe (probabil favorizînd regenerarea rodopsinei) și, prin aceasta, micșorînd pînă la o anumită limită optimă perioada de „adaptare rapidă" (8 ; 9 ; 10 ; 11 ; 12).

Dar, spre deosebire de vitamina A, s-a dovedit că heleniena influențează și adaptarea conurilor. Într-adevăr, Studnitz, examinînd la persoanele tratate cu heleniénă adaptarea la întuneric a conurilor, constată o accelerare, uneori apreciabilă, a „adaptării imediate". El a întreprins aceste cercetări pe considerentul experimental și teoretic că, putîndu-se identifica în anumite globule uleioase care caracterizează conurile unor reptile și păsări, luteina ar fi un material de bază și pentru substanța vizuală a conurilor. Prin influența helenienei asupra adaptării conurilor, această ipoteză a lui Studnitz obține un sprijin puternic (12).

În doze mici, heleniena influențează numai adaptarea rapidă, adică numai aparatul de bastonașe, adaptarea imediată, adică aparatul de conuri, fiind influențat numai de doze mai mari. Acest lucru — precizează Studnitz — îndreptățește presupunerea că în fenomenul adaptării la întuneric intervin o serie de procese parțiale, mai mult sau mai puțin independente unele de altele (12).

Experiențele lui Studnitz, reluate și confirmate de numeroși alți cercetători (9 ; 10 ; 11), au dus la utilizarea helenienei, atît în condiții normale de vedere, cît și în condiții patologice.

În condiții normale, heleniena, mărind viteza de adaptare la întuneric pînă la o anumită limită optimă, este utilizată de persoanele și în profesiile care necesită o capacitate cît mai mare de vedere în întuneric (personalul trenurilor de noapte, șoferi, mineri etc.).

În condiții patologice, în cazul tulburărilor de adaptare la întuneric manifestate prin pierderea capacității de creștere a sensibilității aparatului de bastonașe și care, în cazuri acute, duce la cecitate nocturnă completă (hemeralopie), heleniena are un efect curativ favorabil.

Doza eficientă este în funcție de individ ; obișnuit, se administrează *per os* 5—10 mg zilnic. Cum heleniena este complet lipsită de toxicitate și nici nu provoacă vreo acțiune secundară, doza ei zilnică poate fi mărită după voie.

Efectele helenienei se instalează abia după cîteva zile de la începerea tratamentului, a cărui durată este în genere de 10 pînă la 20 de zile, însă acțiunea ei se menține încă circa 6 luni, atingînd maximum de intensitate la aproximativ 4 săptămîni după terminarea tratamentului.

Prin acest efect prelungit, pe care-l are și după întreruperea tratamentului, heleniena se deosebește principial de vitamina A, al cărui efect favorabil asupra adaptării normale la întuneric dispare o dată cu încetarea administrării ei. Heleniena[1] pare să fie o substanță activă specific

[1] Heleniena a fost introdusă în terapeutică sub numele de adaptinol (Bayer) ; la început soluție uleioasă 1%, astăzi numai sub formă de drajeuri a 0,005 g.

La noi, heleniena a fost preparată din flori de *Tagetes patula* (crăițe), în Laboratorul de chimie vegetală al Institutului de cercetări farmaceutice, produsul găsindu-se în experimentare clinică la Institutul de oftalmogie din București.

retinală ; ea este preluată de sînge şi valorificată, pînă la cele mai mici cantităţi aproape exclusiv în retină (12). Heleniena este un produs pînă în prezent fără analogie terapeutică, iar acţiunea ei de influenţare a conurilor lasă să se bănuiască şi alte efecte necunoscute încă, în special în domeniul vederii cromatice diurne.

BIBLIOGRAFIE

1. KUHN R., WINTERSTEIN A., KAUFMANN W. — *Naturwissenschaften,* 1930, *18,* p. 418.
2. KUHN R., WINTERSTEIN A. — *Naturwissenschaften,* 1930, *18,* p. 754.
3. KUHN R., WINTERSTEIN A., LEDERER E. — Ztschr. physiol. Chem., 1931, *197,* p. 141.
4. KLEIN G. — Handbuch der Pflanzenanalyse, 1932, *3,* teil II, p. 1 317.
5. KUHN R., BROCKMANN H. — Ztschr. physiol. Chem., 1932, *206,* p. 41.
6. BEILSTEIN. — Handbuch der organischen Chemie, IV Auflage, H. *50,* p. 96 E. *2, 6,* p. 1 026.
7. * * * — Thorper's Dictionary of applied chemistry, 1948, *VI,* p. 191.
8. STUDNITZ G., LOEVENICH H. — *Naturwissenschaften,* 1946, *33,* p. 189 ; C. A., 1947, 7 521 b.
9. MONJE M. — *Graefes Arch.,* 1948, 148, p. 680.
10. CÜPPERS C., WAGNER E. — *Klin. Monatblätter für Augenheilkunde,* 1950, *117,* p. 59.
11. CÜPPERS C., WAGNER E. — *Klin. Monatblätter für Augenheilkunde,* 1951, *118,* p. 288.
12. STUDNITZ G. *Deutsch. Med Wschr.,* 1951, 76, p. 550.

Articol intrat în redacţie în iunie 1956.

Резюме

ГЕЛЕНИЕН И ЕГО ДЕЙСТВИЕ НА СЕТЧАТКУ ГЛАЗА

В. Куку, Е. Тарпо

Геленнен, представляющий собой дипальмитиновый эстер лютеина, был недавно введен в практику в результате работ Г. Студница, который экспериментально доказал его действие на сетчатку глаза. Действие гелениена является, повидимому, специфическим и выражается увеличением способности приспособления глаз к темноте. В отличие от витамина А, геленнен обладает продолжительным действием, которое сохраняется долгое время после прекращения его назначения Он применяется как в патологических условиях так и в нормальных условиях, у лиц определенных профессий, где требуется особенно хорошее зрение в темноте.

RÉSUMÉ

L'HÉLÉNIÈNE ET SON ACTION SUR LA RÉTINE

V. Cucu, E. Tarpo

L'héleniène, estère dipalmitique de la lutéine est entrée récemment dans la thérapeutique, à la suite des travaux de G. V. Studnitz, qui a pu démontrer expérimentalement son action sur la rétine. L'action de l'héléniène sur la rétine parait spécifique, et se manifeste par une augmentation de la capacité d'adaptation de l'oeil à l'obscurité.

L'héléniène, différemment de la Vitamine A, a une action de durée, qui se prolonge longtemps après l'interruption de son administration. On la prescrit tant dans les conditions pathologiques (héméralopie), que dans les conditions normales, dans certaines professions, dans lesquelles une capacité de la vue aussi bonne que possible à l'obscurité est indiquée.

SUMMARY

HELENIEN AND ITS ACTION UPON THE RETINA

V. Cucu, E. Tarpo

Helenien is the dipalmitic ester of lutein. It has been recently adapted in therapeutic use, following the investigations of *G. v. Studnitz*, who could prove experimentally its action upon the retina. This action appears to be specific and consists in an increased capacity of adaptation to darkness.

Unlike vitamin A, helenien exerts a persistent action lasting for a long period after its administration has been discontinued. It is used in pathologic conditions (hemeralopie) as well as in normal individuals, in certain professions requiring vision in the dark to be as good as possible.

ZUSAMMENFASSUNG

HELENIEN UND SEINE WIRKUNG AUF DIE NETZHAUT

V. Cucu, E. Tarpo

Das Helenien, Dipalmitinester des Luteins, hat erst kürzlich, auf Grund der Arbeiten von G. v. Studnitz Eingang in die Therapie gefunden, nachdem seine Wirkung auf die Netzhaut experimentell nachgewiesen werden konnte. Die Wirkung des Heleniens auf die Retina scheint spezifisch zu sein und kommt durch eine Erhöhung der Anpassungsfähigkeit des Auges im Dunkeln zum Ausdruck.

Zum Unterschied vom A-Vitamin besitzt das Helenien eine Dauerwirkung, die noch lange Zeit nach Unterbrechen seiner Verabreichung anhält. Es findet sowohl unter pathologischen (hemeralopie) als auch unter normalen Bedingungen Anwendung, wie bei gewissen Berufen, die ein besonders gutes Sehvermögen im Dunkeln voraussetzen.

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Analiza toxicologică a aerului dintr-o fabrică de furfurol

Prof. N. Ioanid, conf. Gh. Borş, I. Popa, El. Zvîncă, I. Stănoiu

Lucrare efectuată în Laboratorul de toxicologie al Facultăţii de farmacie din Bucureşti

In cadrul anchetelor toxicologice pe care le întreprinde laboratorul nostru pentru a cerceta atmosfera diferitelor întreprinderi industriale, a fost vizitată şi Fabrica de furfurol.

Industria indigenă de preparare a furfurolului este de dată foarte recentă, nevoile de furfurol ale ţării noastre fiind, pînă în 1948, acoperite din import.

Atît utilizarea importantă pe care o are în industria petroliferă la rafinarea uleiurilor minerale, cît şi descoperirea extraordinarelor aplicaţii şi posibilităţi de întrebuinţare, ca: materie primă în industria maselor plastice, solvent selectiv la separarea butadienului, a uleiurilor sicative, la separarea uleiului de ficat de peşte cu un conţinut foarte bogat în vitamina A. activant la vulcanizarea cauciucului şi antidetonant, ca şi faptul că materia primă de fabricare — cojile de seminţe de floarea-soarelui — constituie un deşeu rezultat la fabricarea uleiului vegetal, a determinat construirea şi punerea în fabricare, după directivele prof. G. Albescu. a primei instalaţii semiindustriale de furfurol, ca anexă a unei fabrici de uleiuri vegetale (1).

Pe cale industrială el se obţine prin hidroliza acidă a pentozanelor, sub acţiunea vaporilor de apă la presiune de 4 atmosfere, produsul hidrolizat prin deshidratare dînd furfurol:

$$C_5H_{10}O_5 = C_4H_3O - CHO + 3\,H_2O$$

Materiile prime folosite pentru obţinerea furfurolului diferă aproape de la ţară la ţară.

Astfel, se folosesc cojile seminţelor de bumbac şi tărîţele de orez (produc circa 18% furfurol), cocenii de porumb (circa 22%), trestia (14%), cojile de nucă (15%). In Suedia, ţară foarte bogată în păduri, furfurolul se obţine din rumeguşul diferitelor specii de lemn, coniferele producînd pînă la 11%, fagul 25% şi mesteacănul 27%.

Cercetările făcute de savanţii sovietici duc la concluzia că materia primă cea mai convenabilă pentru obţinerea furfurolului o constituie cojile seminţelor de floarea-soarelui, care rămîn ca deşeu la prepararea uleiului vegetal comestibil şi din care se pot obţine circa 17% furfurol.

In fabrica vizitată de noi, furfurolul se obţine din cojile seminţelor de floarea-soarelui. Acestea sînt măcinate în mori speciale tip „perpelx"

(cu ciocane), pînă la finețea corespunzătoare scopului și se introduc în autoclave, unde se amestecă cu acid sulfuric 8° Bé în proporție de 4,8%.
Autoclavul este pus în mișcare pentru omogenizarea masei și apoi se introduc vapori de apă la o presiune de 4 atmosfere.
După terminarea hidrolizei, produsul este supus distilării, iar deșeurile de coji sînt îndepărtate.
Vaporii sînt trecuți printr-o coloană de distilare încălzită la 115—120°, se separă prin condensare apa și acidul acetic, iar azeotropul apă-furfurol iese din partea superioară a coloanei, de unde este prins și condensat prin două răcitoare legate în serie. Emulsia de furfurol în apă este condusă în tancul de reflux, unde furfurolul se separă de apă. Din cauza produselor secundare care însoțesc furfurolul, acesta este acid și trebuie neutralizat cu carbonat de sodiu, apoi trecut prin filtru-presă și printr-o coloană de uscare spre coloana de rectificare.

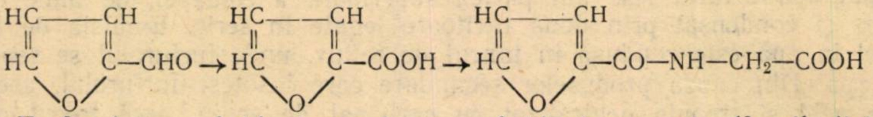
★

Întrucît din procesul de fabricație a furfurolului rezultă și o serie de substanțe volatile (alcool metilic, acetonă, acid acetic, formaldehidă și diferiți esteri), care pot dăuna sănătății muncitorilor, ne-am propus să determinăm și să dozăm prezența acestora în atmosfera întreprinderii.
Înainte de a prezenta determinarea toxicelor din atmosferă, vom trece în revistă cîteva dintre proprietățile furfurolului, care ne-au folosit la determinarea lui.
Furfuralul, impropriu numit furfurol, este o aldehidă heterociclică. Se prezintă ca un lichid incolor sau slab colorat în galben, mai greu decît apa (d=1,16), fierbe la +161° și are un miros asemănător aldehidelor aromatice. La aer și lumină se transformă cu timpul într-o masă gudronoasă, colorată în negru-brun.
Posedă proprietățile generale ale aldehidelor. Soluția de furfurol în alcool izopropilic acidulată cu acid clorhidric sau acetic se colorează, în prezența anilinei, în roșu-intens. Colorația fiind stabilă, se pretează unei dozări colorimetrice.
Cu toate că se cunosc puține cazuri de intoxicații profesionale datorite furfurolului (2), totuși, o intoxicație lentă cu acest produs este posibilă.
Simptomele intoxicației cu furfurol sînt: pareza limbii, astenie, oboseală, senzație de constricție a cavității toracice, dispnee, insensibilitatea mucoasei bucale și în special a limbii. Este un toxic nervos, producînd convulsii și paralizie.
Acțiunea toxică a furfurolului este asemănătoare cu aceea a formaldehidei, fiind totuși de șase ori mai puțin toxic decît aceasta.
Korenman și Reznik (3), determinînd în 1930 atmosfera unei întreprinderi de fabricare a furfurolului, constată prezența toxicului în concentrații de 0,07 — 0,54 mg/l aer, stabilind în același timp doza mortală de furfurol la 0,12 g/kg pentru pisică și cîine și la 0,8 g/kg pentru iepuri și șoareci albi.
Pentru om, inhalarea unei atmosfere conținînd 9 mg/l aer provoacă după un minut iritarea mucoaselor nazale și a căilor respiratorii.

Inhalarea timp de 10 minute a unei atmosfere conţinînd 0,5 mg/l aer provoacă uşoară iritaţie a mucoasei nazale, secreţie salivară şi greaţă (4).

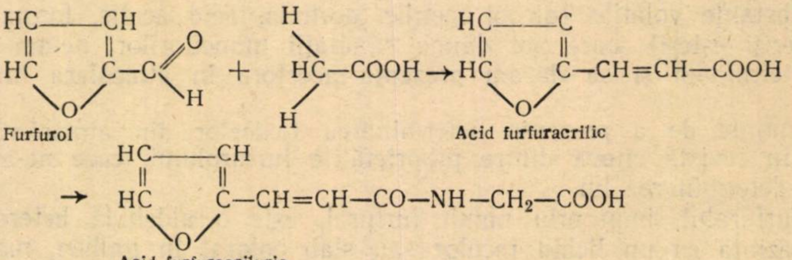
După Anisimova (5), furfurolul se elimină ca atare prin plămîni şi urină.

Jaffe şi Cohn (6) stabilesc metabolismul furfurolului la cîine şi iepure, arătînd că aldehida este oxidată la carboxil, iar acidul furfuric sau piromucic astfel obţinut se conjugă cu gliococolul, dînd naştere la acidul piromucuric (furoil-glicina)



Furfurol — Acid piromucic — Acid piromucuric (furoil-glicina)

sau că funcţia aldehidă reacţionează fără a se oxida cu acidul acetic şi dă acidul furfuracrilic, care se conjugă apoi cu glicocolul, formînd acid furfuracriluric:



Furfurol — Acid furfuracrilic — Acid furfuracriluric

★

Identificarea şi dozarea furfurolului s-a făcut după metoda Korenman şi Reznik (3), barbotînd un volum determinat de aer prin două vase spălătoare legate în serie şi bine răcite, conţinînd cîte 5 ml alcool etilic 95⁰.

După ce se termină barbotarea, lichidul este trecut din vasele de absorbţie în eprubete gradate, spălînd vasele cu alcool etilic şi aducînd volumul la 10 ml.

Se adaugă apoi în fiecare eprubetă 1 ml soluţie anilină în acid acetic glacial (1 : 1) şi se colorimetrează culoarea roşie obţinută cu o scară etalon formată din cantităţi cunoscute de furfurol, tratate în aceleaşi condiţii. Citirea se face imediat, întrucît intensitatea coloraţiei scade cu timpul.

La analiza făcută au fost găsite următoarele cantităţi de furfurol:

în camera de neutralizare.	0,0375 mg/l;
în secţia autoclave (momentul golirii)	0,0083 mg/l;
la coloana de rectificare.	0,041 mg/l.

Intrucît din procesul de fabricaţie, în afară de furfurol, iau naştere şi alte produse secundare, ca: alcool metilic, acetonă, acid acetic, diferiţi esteri şi aldehidă formică, am identificat şi dozat şi aceste substanţe.

Determinarea alcoolului metilic s-a făcut după metoda Denigès,

bazată pe oxidarea alcoolului metilic la formaldehidă și determinarea acestuia cu ajutorul reactivului Schiff.

In acest scop se barbotează un volum determinat de aer, cu viteza de 15 — 20 l/oră, prin două vase spălătoare legate în serie, conținînd fiecare cîte 15 ml apă distilată.

După terminarea operației se reunesc lichidele din cele două vase, se spală cu apă distilată și se completează la 50 ml într-un flacon cotat.

Se iau 5 ml din această soluție, se adaugă 1 ml acid fosforic 25%, 1 ml soluție 1% permanganat de potasiu și apoi 2 ml soluție acid oxalic saturată la rece (circa 8%). Se lasă să stea în contact 4—5 minute, după care se adaugă 2 ml acid sulfuric concentrat (d = 1,84). După ce decolorarea este completă, se adaugă 5 ml reactiv Schiff. Se colorimetrează apoi colorația roșie-violacee obținută cu o scară etalon pregătită dinainte în aceleași condiții, cu cantități cunoscute de alcool metilic.

La analiza făcută, am găsit următoarele cantități de alcool metilic:

1. în camera de neutralizare 0,00158 mg/l;
2. la coloana de rectificare a furfurolului 0,064 mg/l.

Determinarea aldehidei formice s-a făcut colorimetric cu ajutorul reactivului Schiff. Recoltarea probelor s-a obținut prin barbotarea unui volum determinat de aer, cu viteza de 15—20 l/oră prin două vase absorbante, conținînd fiecare cîte 2 ml apă distilată

Pentru dozare, se ia cîte 1 ml lichid din fiecare vas absorbant, se adaugă 0,50 ml reactiv Schiff și se lasă în repaus 30 de minute, după care se adaugă 0,20 ml acid sulfuric concentrat. Se agită și se compară colorația probei cu o scară etalon pregătită dinainte în aceleași condiții, cu cantități cunoscute de aldehidă formică.

La analiza făcută în camera de neutralizare și lîngă coloana de rectificare s-a constatat prezența aldehidei formice în cantități infime, nedozabile.

Determinarea acetonei s-a făcut după metoda indicată de Frommer, bazată pe faptul că acetona, în mediu de hidroxid de potasiu și la cald, se condensează cu aldehidă salicilică, formînd d-oxibenzol-acetona, a cărei intensitate de culoare este în raport cu cantitatea de acetonă (galben, galben-portocaliu, portocaliu, roșu).

Se barbotează un volum determinat de aer, cu viteza de 15—20 l/oră, prin trei vase spălătoare legate în serie, conținînd fiecare cîte 10 ml soluție 2% bisulfit de sodiu. Apoi se reunesc lichidele celor trei vase spălătoare, se spală vasele cu soluție bisulfit de sodiu 2% și se completează la 50 ml într-un balon cotat. Se iau 2 ml din această soluție, se adaugă 2 ml soluție apoasă de hidroxid de potasiu 63,6/100 (= 11,33 N) și 1 ml soluție alcoolică de aldehidă salicilică 10%; se încălzește pe baia de apă la $+50^0$ timp de 20 de minute, după care se răcește și se colorimetrează cu o scară etalon, pregătită dinainte în aceleași condiții, cu cantități cunoscute de acetonă pură.

La analiza făcută în camera de neutralizare a furfurolului, am găsit 0,009 mg acetonă/l aer, iar lîngă coloana de rectificare, cantități nedozabile.

Determinarea acidului acetic s-a făcut titrimetric, barbotînd un volum determinat de aer, cu viteza de 15—20 l/oră, prin două vase spălătoare legate în serie, conținînd soluție hidroxid de sodiu N/10 și titrînd

apoi excesul de hidroxid de sodiu N/10 cu ajutorul unei soluții de acid sulfuric N/10, în prezența fenolftaleinei ca indicator.

La analiza făcută în sala autoclavelor în momentul golirii unui autoclav, am găsit 24 mg acid acetic/l aer, iar lîngă coloana de rectificare, cantități nedozabile.

Determinarea esterilor s-a făcut după metoda indicată de Andonov („Dare de seamă a Institutului de cercetări științifice a protecției muncii din Moscova" 1941 și 1946), bazată pe saponificarea cantitativă a esterilor, prin încălzire în soluție alcoolică cu ajutorul alcaliilor caustici. Prin determinarea cantității de alcalii întrebuințate la saponificarea esterilor, se determină concentrația în ester.

Practic, am barbotat un volum determinat de aer, cu viteza de 10—15 l/oră, prin două vase spălătoare legate în serie și bine răcite, conținînd fiecare cîte 10 ml soluție alcoolică hidroxid de sodiu N/100.

După barbotare se reunesc într-un flacon Erlenmayer lichidele celor două vase spălătoare, se spală fiecare vas cu cîte 5 ml alcool etilic, se adaptează la un refrigerent cu reflux și se încălzește amestecul pe baia de apă la fierbere, timp de 3 ore. După răcire se titrează excesul de hidroxid de sodiu N/100 cu acid clorhidric N/100, în prezența fenolftaleinei ca indicator.

La analiza făcută am găsit în camera de neutralizare 0,075 mg esteri/l aer, exprimați în acetat de amil, ca fiind cel mai toxic.

★

Din rezultatele obținute în urma identificării și dozării făcute în diversele încăperi și faze de fabricație a furfurolului, am găsit prezența următoarelor substanțe nocive: furfurol, aldehidă formică, alcool metilic, acetonă, acid acetic, esteri.

Dăm mai jos un tabel al cantităților găsite, în comparație cu cele admise de Stasul nr. 1 238/1950 dat de Comisia de stat a standardizării din R. P. R.

Locul de recoltare	Toxicul dozat	Cantitățile găsite (în mg/l aer)	Cantitățile admise de stas (în mg)
Camera de neutralizare	Furfurol	0,0375	0,01 (4)
	Esteri	0,075	0,1
	Alcool metilic	0,0158	0,05
	Acetonă	0,009	0,3
	Formaldehidă	cantități nedozabile	0,005
Secția autoclavei (momentul golirii)	Furfurol	0,0083	0,01 (7)
	Acid acetic	24	0,025
In preajma coloanei de distilare	Furfurol	0,041	0,01
	Acid acetic	cantități nedozabile	0,025
	Formaldehidă	„ „	0,005

În privința furfurolului, stasul și tratatele de specialitate care ne-au stat la îndemînă nu prevăd o cantitate admisibilă de ordinul 0,01 mg/l aer.

Exprimarea esterilor s-a făcut în acetat de amil, dat fiind că acesta este cel mai toxic.

Datele de mai sus au fost aduse la cunoștința conducerii întreprinderii, recomandîndu-se pentru prevenirea intoxicațiilor profesionale o ventilație mai activă și administrare de lapte, vitamine, glucide în cantități suficiente, hrană consistentă și micșorarea timpului de muncă de la 8 la 7 ore.

BIBLIOGRAFIE

1. ALBESCU GH. — Furfurolul. *Revista de chimie*, 1951, nr. 3, p. 9.
2. CĂLIN și colaboratorii — Bolile profesionale, Editura de Stat, 1951.
3. KORENMAN și REZNIK — *Igiena și patologia muncii*, 1931, nr. 2, p. 46.
4. LAZAREV N. — Substanțele chimice toxice în industrie. Moscova, 1951, p. 493.
5. ANISIMOVA — *Farmakologhi i toxikologhi*, 1942, 5, nr. 1—2, 3.
6. JAFFE și COHN — *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1887, 20, 2, 311.
7. JACOBS — Analytical chemistry of industrial solvents, 1949.

Articol intrat în redacție în martie 1955.

Резюме

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВОЗДУХА НА ОДНОЙ ИЗ ФАБРИК ФУРФУРОЛА

Профессор Н. Иоанид, Г. Борш, И. Попа, Е. Звынка, И. Стэною

Авторы описывают в этой статье исследования, предпринятые на одной из фабрик фурфурола для определения состава воздуха.

Из результатов полученных при качественных и количественных определениях воздуха в различных помещениях и во время различных фаз производства фурфурола следует, что обнаруженные количества фурфурола превосходят допускаемые для него пределы.

Полученные данные были сообщены руководящим органам предприятия, причем были рекомендованы соответствующие меры в целях предупреждения возможности профессиональных отравлений.

RÉSUMÉ

L'ANALYSE TOXICOLOGIQUE DE L'ATMOSPHÈRE D'UNE FABRIQUE DE FURFUROL

N. Ioanid, Gh. Borș, I. Popa, El. Zvînca, I. Stănoiu

Les auteurs exposent les recherches qu'ils ont entreprises pour déterminer la composition de l'atmosphère d'une fabrique de furfurol.

Des résultats obtenus à la suite de l'identification et du dosage fait dans les diverses salles et dans les diverses phases de préparation du furfurol, on a trouvé le furfurol en plus grande quantité que la quantité compatible avec la santé des ouvriers.

On a saisi la direction de la fabrique des résultats obtenus et recommandé les mesures à prendre, afin d'éviter les intoxications professionnelles.

SUMMARY

TOXICOLOGICAL ANALYSIS OF AIR IN A FURFUROL FACTORY

N. Ioanid, Gh. Borş, I. Popa, El. Zvinca, I. Stănoiu

The authors discuss in this article their investigations in order to determine the composition of air in a furfurol factory.

From the results obtained through the identifications and dosage effected in different rooms and phases of furfurol manufacturnig, furfurol was found to be present in a quantity exceeding the admitted limit.

The data in question were submitted to the factory managers and at the same time a series of suggestions and recommendations were made having the aim to prevent professional intoxication.

ZUSAMMENFASSUNG

DIE TOXIKOLOGISCHE ANALYSE DER LUFT AUS EINER FURFUROLFABRIK

N. Ioanid, Gh. Borş, I. Popa, El. Zvinca, I. Stănoiu

Die Verfasser beschreiben die Untersuchungen die sie durchgeführt haben, um die Zusammensetzung der Luft aus einer Furfurolfabrik zu bestimmen.

Aus den Ergebnissen, die durch die Identifizierung und Bestimmung in verschiedenen Räumen und Fabrikationsphasen des Furfurols erhalten wurden, geht hervor, dass Furfurol in grösserer Menge als erlaubt, vorhanden war.

Die diesbezüglichen Angaben wurden der Werkleitung zur Kenntnis gebracht, und eine Reihe von Vorschlägen zum Vorbeugen der Berufsvergiftungen gemacht.

Rîncezirea uleiurilor şi unele probleme farmaceutice legate de aceasta

Prof. **L. Martönfi**, Tg. Mureş

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie farmaceutică al Facultăţii de farmacie din Tg. Mureş

Substanţele grase (uleiurile şi grăsimile) — produse de natură animală sau vegetală — sînt constituite, din punct de vedere chimic, dintr-un amestec de diferiţi compuşi, în cea mai mare parte esteri ai acizilor graşi superiori (trigliceride). De obicei, acizii graşi din grăsimi conţin în molecula lor un număr cu soţ de atomi de carbon.

Uleiurile şi grăsimile au gust şi miros caracteristic. Păstrate în condiţii necorespunzătoare, ele se descompun relativ uşor, în care caz survin schimbări ale gustului şi mirosului, uneori chiar şi ale culorii, ceea ce duce la degradarea lor, atît din punct de vedere farmaceutic, cît şi alimentar. Această descompunere a grăsimilor se numeşte rîncezire.

Rîncezirea şi explicarea ei din punct de vedere chimic constituie o problemă care preocupă pe cercetători de mai bine de 150 de ani. În 1795, Scherer a atribuit această descompunere unui proces de oxidare. Cercetările din ultimele decenii au dovedit justă ipoteza lui Scherer care, însă, la vremea respectivă nu a fost acceptată, căutîndu-se alte explicaţii

procesului de rîncezire. Berthelot (1855) şi alţii, plecînd de la constatarea că cifra de aciditate a grăsimilor alterate este de obicei mai mare decît a celor proaspete, au fost de părere că rîncezirea este cauzată de hidroliza trigliceridelor.

Este cert că şi în urma hidrolizei poate surveni o stare asemănătoare rîncezirii, dar numai la grăsimile care conţin acizi graşi cu greutate moleculară mică, de pildă untul (acid butiric, capronic, caprilic) sau uleiul de cocos (acid capronic).

Auer a demonstrat că sporirea cantităţii de acid din timpul rîncezirii nu este rezultatul hidrolizei, ci se datoreşte acizilor graşi inferiori rezultaţi prin scindare moleculară. S-a stabilit astfel, nu numai că prezenţa acizilor graşi superiori nu determină gustul rînced (Barnicoat), dar că la grăsimile rîncede se poate găsi o cifră de aciditate sub valoarea admisă.

La sfîrşitul secolului al XIX-lea se preconizează din nou teoria oxidării, fără însă a se putea înlătura teoria hidrolizei.

Pînă în prezent problema rîncezirii a putut fi numai parţial clarificată.

Descompunerea grăsimilor în absenţa microorganismelor este un proces chmic foarte complicat. Gröger, Scala, Müller şi alţii, au constatat că, în timpul rîncezirii grăsimilor, iau naştere multe produse de descompunere. Aceste produse, identificate şi izolate din grăsimile rîncede, pot fi grupate astfel:

1. produse volatile (monoxid de carbon, bioxid de carbon) ;
2. produse neutre (apa) ;
3. aldehide (aldehida formică, caprilică, heptilică, nonilică, epihidrinică, azelainică etc.) ;
4. cetone (de la metilamilcetonă pînă la metilundecilcetonă) ;
5. acizi (acid formic, acetic, propionic, butiric, valerianic, capronic, heptilic, caprilic, nonilic, caprinic, azelainic, oxistearic, dioxistearic, cetostearic etc.) ;
6. peroxizi ;
7. polimeri.

În grăsimile rîncede, produsele de descompunere se găsesc sub diferite combinaţii, care depind de natura grăsimii şi de starea ei de alterare.

Ţinînd seama de produsele de descompunere rezultate, Schmalfuss deosebeşte patru caractere ale rîncezirii: aciditatea, seuficarea, rîncezirea cetonică şi rîncezirea aldehidică.

Ultima formă este cea mai frecventă şi specifică rîncezirii grăsimilor. Mirosul şi gustul caracteristic rînced se datoreşte aldehidelor (heptil- şi nonilaldehidei) şi, în măsură mai redusă, acizilor volatili.

Rîncezirea este un proces de autooxidare, în care, pe lîngă oxigen, un rol important îl au lumina şi apa. Grăsimea absoarbe oxigenul din aer, iar molecula de acid gras (care este activată de acţiunea luminii, aceasta crescîndu-i puterea de fixare a oxigenului) se transformă în peroxid activ. Acesta, predîndu-şi energia de activare unei alte molecule de acid gras, se transformă în peroxid normal şi astfel oxidarea continuă, cuprinzînd cu încetul toată masa grăsimii. Prin excluderea luminii, formarea peroxizilor începe greu şi se propagă lent; în schimb, la lumina puternică, viteza fixării oxigenului creşte.

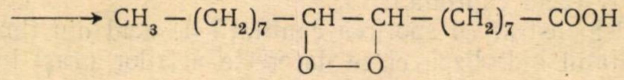
Engler şi Weissberg consideră că oxigenul este situat în legătura peroxidică, combinîndu-se cu acidul gras la locul legăturii duble.

În timpul rîncezirii, formarea peroxizilor este urmată de scindarea moleculelor, luînd naştere aldehide şi acizi.

De pildă, în cazul acidului oleic:

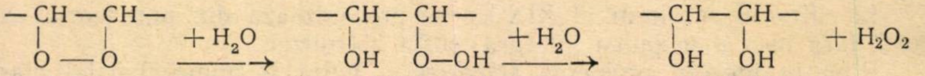
$$CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-COOH+O_2 \longrightarrow$$

Acid oleic



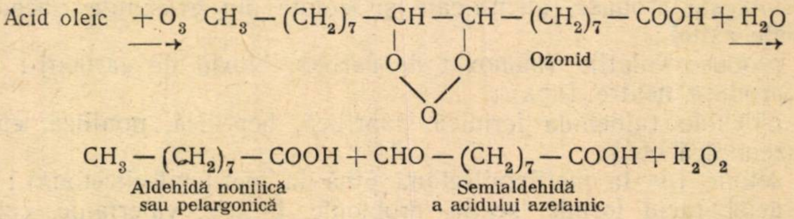
Peroxid

Sub acţiunea apei, peroxidul trece întîi în hidroperoxid, apoi în dioxiacid şi peroxid de hidrogen:



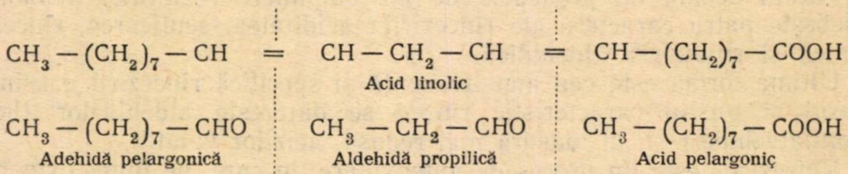
Peroxid — Hidroperoxid — Dioxiacid

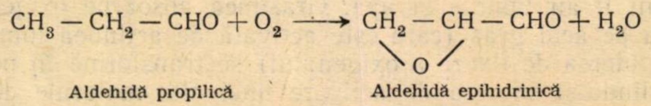
Sub acţiunea ozonului, acizii graşi nesaturaţi formează ozonizi, care, în contact cu apa, se desfac la nivelul legăturilor duble în molecule mai mici:



Aceste aldehide se şi află în grăsimea autooxidată. În faza mai înaintată a oxidării, sub acţiunea peroxidului de hidrogen format în reacţia anterioară, din aldehide se formează acizi (acid pelargonic şi acid azelainic).

Unul dintre produsele cele mai caracteristice ale procesului de rîncezire este aldehida epihidrinică; după Printz şi Jungkintz, ea derivă mai ales din acidul linolic. Formarea ei poate fi schiţată în felul următor:





După cum rezultă din cele de mai sus, factorii principali care produc rîncezirea grăsimilor sînt lumina, aerul şi apa, dar şi căldura joacă un rol destul de important.

Rîncezirea poate fi uşor constatată după gustul şi mirosul grăsimii. Există însă şi metode chimice mult mai sensibile, cu care, prin identificarea produselor specifice de descompunere, rîncezirea poate fi descoperită într-o fază iniţială, şi care nu poate fi constatată organoleptic. Astfel sînt, de pildă, identificarea peroxizilor, precum şi proba de rîncezire Kreis, adoptată şi de Farmacopeea U.R.S.S. VIII şi Farmacopeea Ungară V.

Peroxizii se identifică cu iodură de potasiu în felul următor: se dizolvă grăsimea într-un amestec de acid acetic glacial şi cloroform şi se tratează cu o soluţie saturată de iodură de potasiu; prin scuturare puternică, iodul este pus în libertate în cantitate proporţională cu conţinutul de peroxid. Iodul poate fi determinat cantitativ (titrimetric) şi astfel gradul de rîncezire poate fi exprimat în cifre. Acestea sînt indicii de peroxid, egali cu numărul mililitrilor folosiţi din soluţia de tiosulfat de sodiu 1 N, echivalentă cu cantitatea de iod pusă în libertate de 1 kg grăsime.

Proba de rîncezire Kreis serveşte la identificarea aldehidei epihidrinice. Uleiul sau grăsimea topită se agită cu acid clorhidric concentrat şi cu o soluţie eterică de floroglucină 0,1 %. După 5 minute se separă şi se limpezeşte partea acidă, care, în cazul aldehidei epihidrinice, se colorează în roşu-aprins pînă la violet. În funcţie de intensitatea reacţiei se poate aprecia gradul de rîncezire. Farmacopeele amintite admit şi o coloraţie slab portocalie.

Indicele de peroxid, servind la recunoaşterea alterării chiar într-o fază în care reacţia Kreis, de altfel foarte sensibilă, este încă negativă, are un rol important, în special la constatarea prospeţimii grăsimilor.

După Purr, pe baza indicelui de peroxid se deosebesc trei faze principale în alterarea grăsimilor:

A. *Prima fază, perioada de inducţie (indice de peroxid pînă la 10).*

1. Indice de peroxid pînă la 3 (stare proaspătă).
2. Indice de peroxid pînă la 10 (începutul rîncezirii).

B. *A doua fază de reacţie (indice de peroxid pînă la 100).*

Faza de dezvoltare a oxidării active, în care se produc peroxizi relativ labili.

C. *A treia fază de reacţie (indice de peroxid peste 100)*

Faza de scindare a moleculelor şi de formare a autooxipolimerizaţilor.

Problema rîncezirii grăsimilor are o deosebită importanţă şi din punct de vedere farmaceutic.

Produsele de descompunere formate la rîncezire sînt, în cea mai mare parte, combinaţii chimice active, care schimbă caracterul chimic neutru al uleiului proaspăt, ceea ce nu este convenabil, nici în cazul uleiurilor cu efect terapeutic, nici, mai ales, în acela al uleiurilor utilizate ca solvenţi.

Ne referim, în primul rînd, la uleiul de floarea-soarelui, folosit la prepararea injecţiilor uleioase, şi care face parte din categoria uleiurilor relativ uşor alterabile, din care cauză trebuie păstrat la adăpost de factorii care-i provoacă rîncezirea şi supus unui control periodic riguros.

Vom arăta pe scurt rezultatele experimentale obţinute în Laboratorul de chimie farmaceutică al Facultăţii de farmacie din Tg. Mureş, în legătură cu controlul rîncezirii uleiului de floarea soarelui.

La probele de ulei de floarea-soarelui proapăt presat (procurat de la Fabrica de ulei), indicele de aciditate a fost găsit între 1,2 şi 4,4; indicele de peroxid, între 1,9 şi 16, iar proba Kreis a fost negativă.

În schimb, cinci probe de ulei procurat din comerţ şi din farmacie, deşi au avut un indice de aciditate corespunzător (1,2—2,3), pe baza indicelui de peroxid (40—89) şi a probei Kreis s-au dovedit alterate, cu excepţia unei singure probe.

Din rezultatele obţinute a reieşit că între indicele de aciditate şi cel de peroxid, ca şi între indicele de aciditate şi proba Kreis, nu există o legătură strînsă. Astfel, un ulei cu indicele de aciditate mic poate avea indicele de peroxid ridicat şi reacţia Kreis pozitivă, iar un ulei cu indicele de aciditate relativ mare poate fi corespunzător, pe baza altor indici de rîncezire.

Între indicele de peroxid şi reacţia Kreis există însă o legătură strînsă, întrucît uleiurile cu reacţia Kreis pozitivă au indicele de peroxid mai ridicat decît cel care este normal pentru uleiul proaspăt.

S-au făcut, de asemenea, experienţe pentru a se stabili care este influenţa unor operaţii farmaceutice (filtrare, încălzire) asupra rîncezirii. Astfel, s-a găsit că, prin filtrare, indicele de peroxid al uleiului creşte în mică măsură, iar prin filtrare la cald, reacţia Kreis, la început negativă, devine pozitivă.

Studiindu-se influenţa temperaturii asupra uleiului rînced (cu indicele de peroxid 80—90), s-a constatat că indicele de peroxid scade pe măsura ridicării temperaturii, iar la 160^0, scade sub valoarea 10. Totodată, reacţia Kreis devine şi ea negativă, adică în locul culorii roşii-violacee, caracteristică uleiurilor rîncede, se produce o coloraţie galbenă-deschis pînă la brună-murdar; amestecul nu se limpezeşte repede, la agitare formîndu-se o emulsie persistentă, care începe să se limpezească numai după cîteva ore.

Astfel, prin încălzire dispar cele mai caracteristice semne chimice de rîncezire, observîndu-se însă o schimbare în reacţia Kreis, prin care se poate recunoaşte dacă uleiul a fost încălzit special pentru mascarea eventuală a rîncezirii.

În experienţele efectuate cu ulei proaspăt purificat după indicaţiile Farmacopeei Ungare V pentru prepararea soluţiilor injectabile, în reacţia Kreis s-a observat, după sterilizare (3 ore la 140^0), formarea unei emulsii de culoare galbenă.

Concluzii

1. Alterarea uleiurilor care nu conţin microorganisme reprezintă un proces de autooxidare, la care cei mai importanţi factori sînt lumina, aerul şi umiditatea.

2. Sporirea cantităţii de acid în timpul rîncezirii este cauzată de acizi graşi inferiori, rezultaţi prin scindare moleculară.

3. Oxidarea şi scindarea moleculară au loc la nivelul dublelor legături ale acizilor graşi.

4. Produsele de descompunere formate la rîncezire sînt, în cea mai mare parte, combinaţii chimice active (aldehide, acizi, peroxizi).

5. Mirosul şi gustul rînced se datoresc aldehidelor (heptil- şi nonilaldehidei) şi, în măsură mai redusă, acizilor volatili.

6. Aciditatea grăsimilor şi a uleiurilor (indicele de aciditate) nu poate constitui singură caracteristica stării de rîncezire.

7. Faza iniţială a rîncezirii poate fi recunoscută prin dozarea cantităţii de peroxid şi prin proba Kreis (identificarea aldehidei epihidrinice).

8. Indicele de peroxid şi intensitatea reacţiei Kreis cresc concomitent în faza iniţială a rîncezirii.

9. La filtrarea uleiului de floarea-soarelui, indicele de peroxid şi conţinutul în aldehidă epihidrinică înregistrează o creştere.

10. Prin încălzirea uleiului de floarea-soarelui, indicele de peroxid scade la valoarea caracteristică uleiului proaspăt, iar reacţia Kreis devine negativă; tot atunci însă apar în reacţie modificări (formare de emulsie), care indică dacă semnele de rîncezire au fost mascate prin încălzire.

BIBLIOGRAFIE

* * * — Farmacopeea Romînă VI.
* * * — Farmacopeea U.R.S.S. VIII.
* * * — Farmacopeea Ungară V.
HASKÓ L. — Zsirok és olajok kemiaja és tehnologiaja, 1954.
MARTÓNFI L., SARUDI L. FÜLÖP L. — Contribuţii la examinarea uleiului de floarea-soarelui (manuscris), 1955.
SZHALENDER L. — Módszer a zsirok és olajok avassagának meghatározására. Magyar Gyógyszerestud, 1932.
SZERDELYI F. — Fejezetek a zsiradék és glicerin vissgálatok Köréből, 1954.

Articol intrat în redacţie în iulie 1956.

Р е з ю м е

ПРОГОРКАНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ МАСЕЛ И СВЯЗАННЫЕ С ЭТИМ ВОПРОСЫ АПТЕЧНОЙ ПРАКТИКИ

Л. Мартонфи

После изложения научных наблюдений в связи с прогорканием растительных масел и объяснения возможных причин, обусловливающих этот химический процесс, автор вкратце описывает результаты опытов, проведенных в лаборатории фармацевтической химии Фармацевтического факультета в Тыргу-Муреше в связи с проверкой степени прогорклости подсолнечного масла.

RÉSUMÉ

LA RANCIDITÉ DES HUILES ET QUELQUES PROBLÈMES PHARMACEUTIQUES EN RELATION AVEC CE PROCESSUS

L. Martónfi

Présentation d'observations scientifiques concernant la rancidité des huiles et essai d'explication sur les causes qui détermineraient ce processus chimique. L'auteur expose en résumé les résultats expérimentaux obtenus dans le laboratoire de chimie pharmaceutique de Tg. Mureş en relation avec le contrôle de la rancidité des huiles de tournesol.

SUMMARY

OILS TURNING RANCID AND SOME PHARMACEUTIC PROBLEMS RELATED TO IT

L. Martónfi

A discussion of scientific observations concerning the turning rancid of oils and of the causes incriminated in this chemical process is followed by a brief review of experimental results obtained in the laboratory of pharmaceutic chemistry of the Pharmaceutic Faculty of Tg. Mureş in relation to the control of rancidness of sunflower oil.

ZUSAMMENFASSUNG

RANZIGWERDEN VON ÖLEN UND EINIGE DAMIT VERBUNDENE FRAGEN DER PHARMAZIE

L. Martónfi

Nach einer Übersicht der wissenschaftlichen Beobachtungen in Bezug auf das Ranzigwerden von Ölen und der Erklärung der vermuteten Gründe, die diesen chemischen Vorgang auslösen, gibt der Verfasser eine kurze Darstellung der im Laboratorium für pharmazeutische Chemie der pharmazeutischen Fakultät in Tg. Mureş erhaltenen experimentellen Ergebnisse bei der Kontrolle des Ranzigwerdens von Sonnenblumenöl.

Studiul farmacognostic al plantei Geranium phaeum L.

Farm. E. Grigorescu, farm. Lia Sommer

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacognozie al Facultății de farmacie din București

Geranium phaeum L., cunoscut în popor sub denumirea de „pălăria cucului", este o plantă răspîndită la noi în țară în fînețele și poienile pădurilor umbroase.

Am considerat că studiul farmacognostic al plantei *Geranium phaeum* L. este justificat, pe de o parte, prin faptul că această plantă întrebuințată în medicina populară (și mai ales în Bucovina) ca un remediu împotriva bolii „dedînsele" (1) nu a fost studiată pînă acum din punct de vedere histologic și chimic, iar pe de altă parte, prin aceea că organele subterane ale geraniaceelor sînt caracterizate printr-un conținut ridicat în taninuri (2; 3).

În lucrarea de față sînt prezentate:

— studiul macro- și microscopic al produselor brute obținute de la această plantă;

— determinările chimice preliminare (umiditatea, cenușa totală și cea insolubilă în acid clorhidric, extractivele și localizarea diverselor categorii de compuși chimici);

— determinările chimice (dozarea, izolarea și identificarea taninurilor).

Geranium phaeum L., a cărui denumire se datorește petalelor ei (4) și provine de la grecescul *phaios*=brun, crește numai în Europa, fiind probabil originară din regiunea muntoasă a Europei de sud; preferă locurile umbroase ale poienilor și pajiștilor din regiunile subalpine și muntoase, rareori putînd fi găsită în regiunile de șes (5; 6).

Geranium phaeum L. (sinonime: *G fuscum* L., *G. lividum* L'Hérit., *G. reflexum* L.) (4) este o plantă ierbacee, vivace, care atinge înălțimea de aproximativ 50 cm, deosebindu-se ușor prin florile ei cafenii-purpurii.

Partea aeriană, constituită din una sau mai multe tulpini ramificate, pornește dintr'un rizom aproape orizontal; frunzele, palmat-lobate, alterne, pornesc din noduri păroase, însoțite de cîteva bractee membranoase brune-roșiatice. Ele sînt diferite ca formă, aspectul lor variind în funcție de poziția pe care o au pe tulpină. Astfel, frunzele bazilare sînt lung pețiolate, prezentînd 7 lobi, frunzele caulinare inferioare au un pețiol mai scurt și sînt divizate în 5 lobi, iar cele superioare sînt sesile și trilobate.

Vîrful ramurilor, divizat dichotomic, dă naștere pedunculilor florali, care prezintă la bază bractee membranoase.

Florile hermafrodite, pentamere, regulate, prezintă sepale oblung-ovale, trinervate, pubescente; petalele sînt rotund-obovate, ușor bombate și pliate, cu unghii scurte, albicioase. Acestea trimit spre suprafață 5 nervuri albe, care se pierd în purpuriul închis al petalelor. Între corolă și filamentele staminale se pot observa 5 glande nectarifere verzi (7;8).

Fructul, de culoare brună, prezintă un rostru scurt, păros (9).

Examenul macro- și microscopic, ca și cercetările chimice, au fost efectuate pe produsele brute obținute de la plante recoltate la Predeal în luna iulie 1955 și condiționate în Laboratorul nostru de farmacognozie.

1. *Studiul macro- și microscopic al produselor brute*

Rizomul este alcătuit din bucăți de formă turtit-cilindrică, acoperite de scuame membranoase (rămășițe ale frunzelor mortificate), și care prezintă în partea superioară urmele părților aeriene (ale tulpinilor și ale pețiolurilor frunzelor bazilare), iar în rest numeroase rădăcini subțiri. Fractura este netedă și permite să se observe cu ochiul liber numeroase fascicole libero-lemnoase, dispuse în cerc.

Aceste bucăți sînt lungi de aproximativ 6 cm și late de circa 1,5 cm; culoarea lor este brună-roșcată pe suprafața externă și albă-roșcată în interior.

Rizomul este lipsit de miros, are gust puternic astringent și slab aromat.

Secțiunea transversală, examinată la microscop, prezintă în partea superioară un suber format din cîteva rînduri de celule, căruia îi urmează un mic feloderm. Parenchimul cortical, complet celulozic, are primele rînduri de celule ușor îngroșate și conține amidon.

Cambiumul generator libero-lemnos se află aproximativ la a patra parte a razei secțiunii; numeroasele fascicole libero-lemnoase de diferite mărimi, care au luat naștere prin funcționarea acestuia, sînt protejate de un periciclu colenchimatos și despărțite de raze medulare de lățime variabilă (fig. 1 și 2).

Rădăcina este formată din fragmente filiforme, înguste, de lungimi variabile (1—8 cm și cu diametrul de circa 1 mm); ele sînt brune la exterior și albe-gălbui în interior.

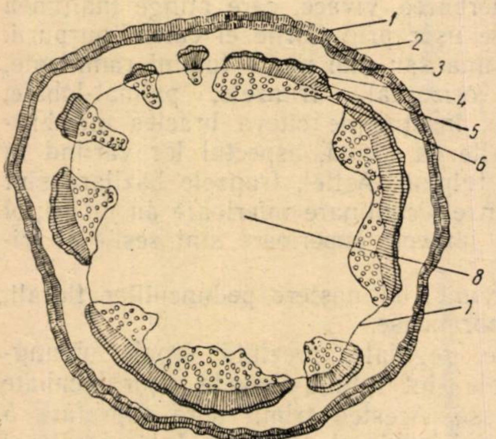


Fig. 1. — Secțiune transversală în rizom. *1* — suber; *2* — feloderm; *3* — parenchim cortical; *4* — periciclu; *5* — liber; *6* lemn; *7* — cambium liberolemnos; *8* — parenchim medular.

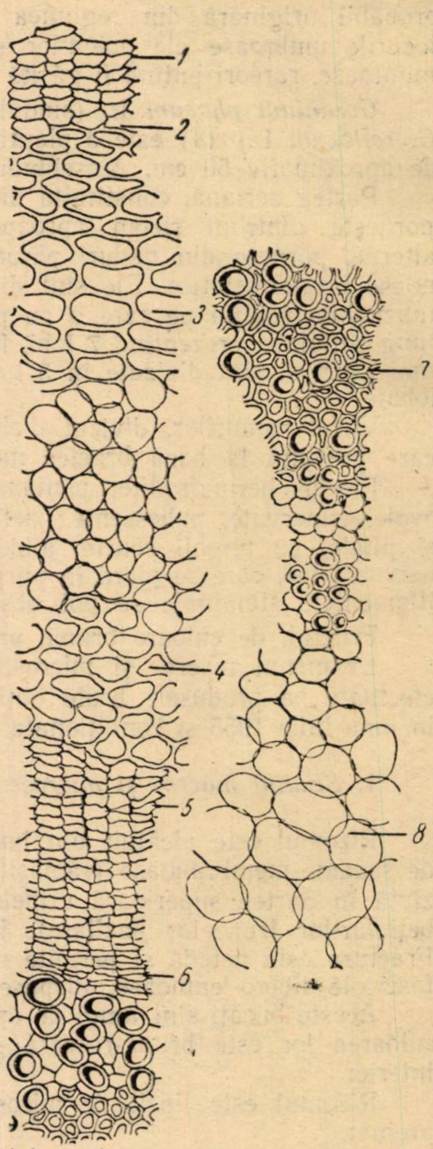


Fig. 2. — Secțiune transversală în rizom. *1* — suber; *2* — feloderm; *3* — parenchim cortical; *4* — periciclu; — *5* liber; *6* — cambium; 7 — lemn; *8* — parenchim medular.

Sînt lipsite de miros și au gust astringent.

Secțiunea transversală, examinată la microscop, permite să se deosebească la exterior un suber (trei-patru rînduri de celule), urmat de un feloderm redus. Țesutul următor, parenchimul cortical, ale cărui celule prezintă pereții din ce în ce mai îngroșați, pe măsură ce se apropie de partea centrală, ocupă aproximativ jumătate din secțiune.

Ca rezultat al funcționării unui cambium libero-lemnos, urmează liberul secundar, relativ dezvoltat, și lemnul, constituit, atît din parenchim lemnos sclerificat și celulozic, cît și din vase de lemn.

In centrul secţiunii se găseşte lemnul primar (fig. 3 şi 4).

Tulpina este dură, flexibilă, pubescentă, groasă de circa 8 mm, de culoare verde-deschis, cu pete roşii-violacee în partea bazală. Este lipsită de miros, iar gustul este slab mucilaginos.

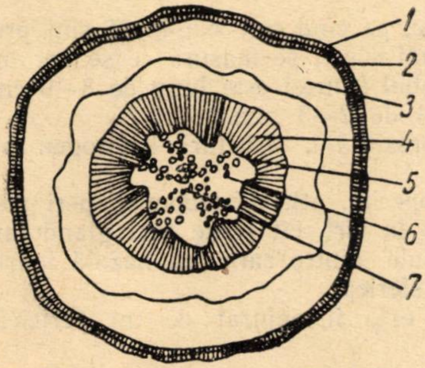


Fig. 3. — Secţiune transversală în rădăcină. *1* — suber ; *2* — feloderm ; *3* — parenchim cortical ; *4* — liber ; *5* — cambium ; *6* — lemn secundar ; *7* — lemn primar.

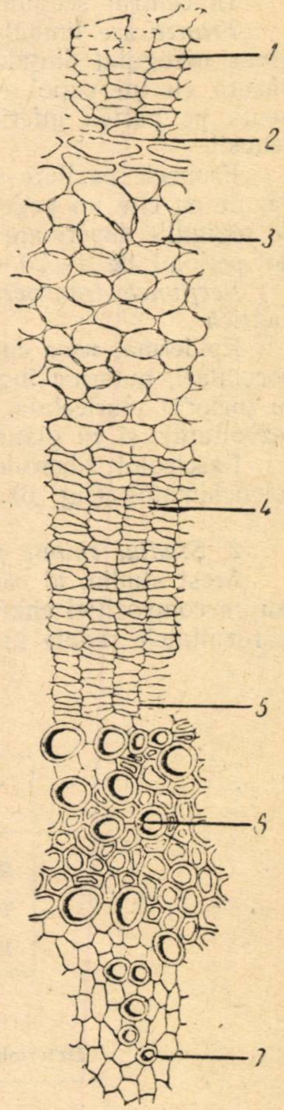


Fig. 4. — Secţiune transversală în rădăcină. *1* — suber ; *2* — feloderm ; *3* — parenchim cortical ; *4* — liber ; *5* — cambium ; *6* — lemn secundar ; *7* — lemn primar.

Secţiunea transversală prezintă la exterior o epidermă uşor cutinizată, cu numeroşi peri tectori şi rari peri glandulari. Perii tectori sînt de două feluri :

a) monocelulari, puternic sclerificaţi şi ascuţiţi la vîrf ;

b) monocelulari, de asemenea îngroşaţi, foarte lungi şi adesea recurbaţi.

Perii glandulari sînt formaţi dintr-un picior pluricelular şi o glandă sferică monocelulară.

După țesutul colenchimatos și parenchimul, care urmează epidermei, se poate observa un inel mecanic de natură periciclică, sclerificat, format din fibre. În interiorul inelului mecanic apare un număr variabil de fascicole libero-lemnoase colaterale.

În centrul secțiunii se află măduva sau o lacună (fig. 5).

Frunza are limbul palmat divizat în 5—7 lobi adînc sectați, cu marginea neregulat dințată, este pubescentă, subțire, aspră la pipăit și prevăzută cu un pețiol elastic. Nervațiunea ei este palmată, mai proeminentă pe partea inferioară, iar culoarea, verde-deschis cu nuanțe albe-cenușii.

Frunzele bazilare sînt lung-pețiolate, pe cînd cele caulinare sînt prevăzute cu cîte un pețiol din ce în ce mai scurt, pe măsură ce se apropie de regiunile superioare ale tulpinii. Limbul frunzei este lung de 8—9 cm, iar pețiolul de 4—20 cm, cu diametrul de 2—3 mm.

Secțiunea transversală a frunzei prezintă o structură heterogen-asimetrică.

Epiderma, ușor cutinizată, este acoperită, atît de numeroși peri monocelulari, puternic îngroșați și ascuțiți la vîrf, cît și de peri glandulari cu piciorul pluricelular uniseriat (4 celule, dintre care cea bazală foarte dezvoltată), și cu glanda monocelulară sferică.

Fascicolul libero-lemnos colateral este înconjurat de un periciclu colenchimatos (fig. 6).

2. *Studiul chimic preliminar*

Acest studiu, al cărui scop a fost obținerea unei vederi de ansamblu asupra compoziției chimice (10) a plantei *Geranium phaeum L.*, ne-a dus la rezultatele redate în tabelele I, II, III și IV.

Tabelul 1

Determinarea umidității

Produsul brut	Umiditatea (în %)
Rizomul+rădăcina .	10,1160
Tulpina	7,1100
Frunza	10,1230

Tabelul 2

Determinarea cenușii totale și insolubile în HCL

Produsul brut	Cenușa totală (în %)	Cenușa insolubilă în HCl (în %)
Rizomul+rădăcina .	8,9066	5,1166
Tulpina	6,0236	1,8566
Frunza	2,6533	5,1766

Se poate deci constata că în rădăcină şi rizom se găseşte cea mai mare cantitate de cenuşă, aceasta descreşte în tulpină şi frunză.

Considerăm interesante rezultatele obţinute la determinarea cenuşii insolubile în acid clorhidric. Valoarea acesteia, stabilită pentru rădăcină

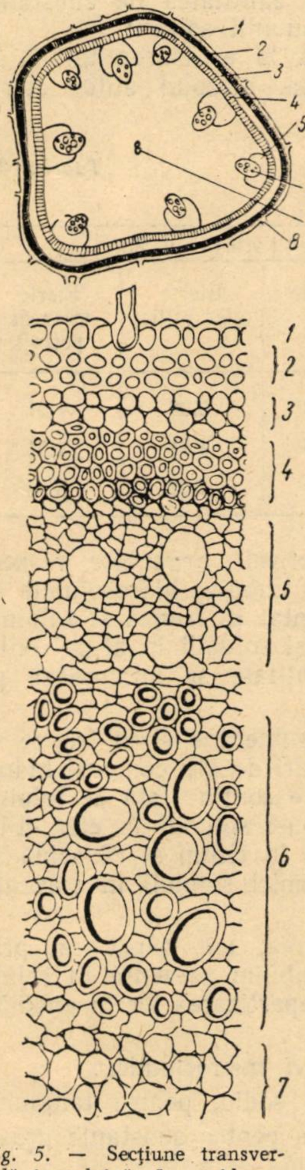


Fig. 5. — Secţiune transversală în tulpină. *1* — epiderm ; *2* — colenchim ; *3* — parenchim ; *4* — periciclu ; *5* — liber ; *6* — lemn ; *7* — parenchim medular ; *8* — bazele perilor.

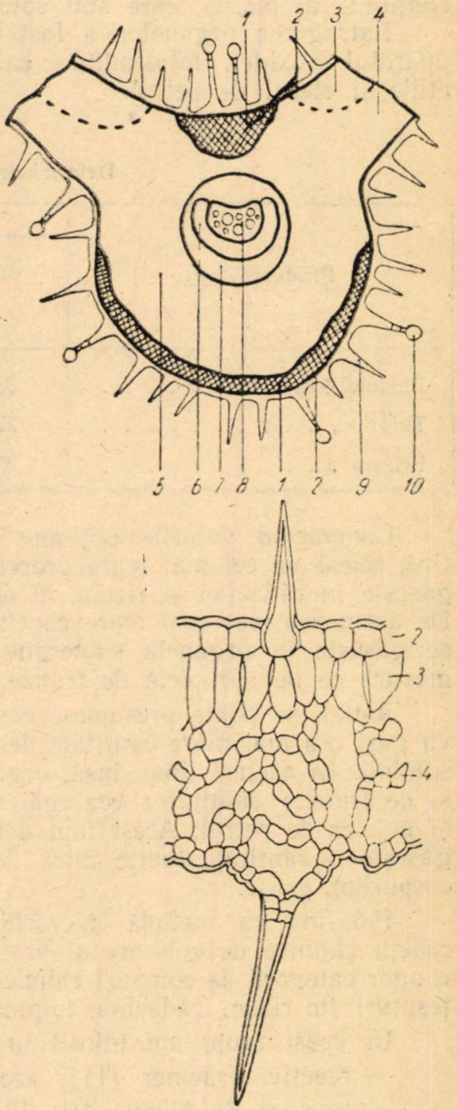


Fig. 6. — Secţiune transversală în frunză *1* — colenchim ; *2* — epiderm ; *3* — ţesut palisadic ; *4* — ţesut lacunar ; *5* — parenchim ; *6* — liber ; *7* — periciclu ; *8* — lemn ; *9* — peri tectori ; *10* — peri glandulari.

şi rizom, este apropiată de cea găsită în frunze, şi mult mai ridicată față de cea a tulpinii.

Determinarea extractivului

După cum se ştie, extractivul este dat de cantitatea de substanțe conținute în plantă, care sînt solubile într-un anumit solvent.

Extragerea organelor a fost efectuată pînă la epuizarea totală, în aparatul Soxhlet, folosindu-se ca solvenți: apa, alcoolul etilic, eterul etilic şi eterul de petrol.

Tabelul 3

Determinarea extractivului

Produsul brut	Extractivul (în %)			
	Apos	Alcoolic	Eteric (eter etilic)	Eteric (eter de petrol)
Rizomul+rădăcina	33,34	19,02	0,86	1,01
Tulpina	22,13	12,35	1,61	1,51
Frunza	25,85	11,36	4,07	3,19

Comparînd valorile obținute pentru extractivele organelor respective, reiese că cel mai mare procent de principii chimice hidrosolubile se găseşte în rădăcină şi rizom, el descrescînd treptat în frunză şi tulpină. De asemenea, cea mai mare cantitate de compuşi solubili în alcool etilic se găseşte în organele subterane; această cantitate se micşorează pe măsură ce ne apropiem de frunze.

Astfel, se poate presupune că în organele subterane şi în frunze se va găsi cea mai mare cantitate de taninuri, alături de alți compuşi hidrosolubili. In acelaşi timp, însă, organele subterane conțin (față de tulpină şi de frunze) cantitatea cea mai mică de compuşi solubili în eter etilic şi în eter de petrol. Acest fapt demonstrează că în rizom şi rădăcină se găseşte o cantitate foarte mică de compuşi chimici solubili în solvenții corpurilor grase.

Folosind ca metodă microchimică localizarea, am reuşit ca, prin reacții chimice de colorare şi precipitare, să stabilim prezența în celulă a unor categorii de compuşi chimici, precum şi repartizarea lor în anumite țesuturi din rizom, rădăcină, tulpină şi frunză.

In acest scop, am folosit următorii reactivi microchimici:

— reactiv Braemer (11), acetotungstat de sodiu, pentru taninuri;

— tinctura de Alkana (12, 13, 14), specifică pentru substanțe grase, uleiuri esențiale, ceruri, răşini, cutină şi suberină;

— reactiv Steimetz (10), prin care se pun în evidență amidonul, taninurile etc.;

— reactiv Mandelin (15), vanadatul de amoniu în acid sulfuric concentrat, pentru alcaloizi.

Tabelul 4

Organul	Ţesutul	Reactivul			
		Braemer	Tinctura Alkana	Steimetz	Mandelin
Rădăcina	Feloderm	+++	—	+++	—
	Parenchimuri diverse	++	—	+++	—
	Cambium	+	—	—	—
Rizomul	Ţesuturi secundare celulozice . . .	+++	—	+++	—
	Parenchimuri celulozice . . .	++	—	+++	—
	Cambium libero-lemnos .	+	—	+	—
	Ţesut meristematic	—	++	—	—
Tulpina	Epidermă	+++	—	+++	—
	Parenchim cortical	++	—	+++	—
	Periferia fascicolului libero-lemnos	++	—	++	—
	Parenchim lemnos	—	+++	—	—
	liber	—	++	—	—
Frunza:	Endodermă . . .	++	—	++	—
limbul	Liber	++	—	++	—
	Parenchim lemnos	—	++	—	—
peţiolul	identic tulpinei sau frunzei				

Localizarea compuşilor menţionaţi a fost efectuată pe organe proaspete, obţinute de la plante colectate în pădurea Mogoşoaia din regiunea Bucureşti şi în Grădina botanică a Facultăţii de farmacie.

3. *Studiul chimic*

În urma examenului chimic preliminar şi mai cu seamă din rezultatele obţinute prin metoda microchimică de localizare, am putut deduce că, în special în organele subterane ale plantei *Geranium phaeum* L., se găsesc taninuri în cantitate destul de mare.

Cum acest rezultat a confirmat presupunerile noastre iniţiale, lucrarea a fost continuată în vederea cercetării taninurilor.

Dozarea a fost efectuată prin metoda fotocolorimetrică propusă de Lange (16), folosind pentru stabilirea curbei-etalon taninul chimic pur Merck (pentadigaloilglucoză).

Au fost determinate cantitativ taninurile din rizom, rădăcină, tulpină şi frunze.

Valorile obţinute sînt înscrise în tabelul V.

Tabelul 5

Organul	Tanin (în %)
Rizomul+rădăcină .	12,315
Tulpina	1,100
Frunza	2,137

În vederea cunoaşterii calitative a taninurilor, acestea au fost izolate din organele cu conţinutul cel mai bogat, adică din rizom şi rădăcină.

Izolarea a fost efectuată prin metoda propusă de Zaprometov (17). Produsul brut, uscat şi pulverizat a fost extras în aparatul Soxhlet cu un amestec de părţi egale de clorofom şi benzen. După degresare şi pulverizare, produsul a fost extras în continuare cu eter acetic, solvent care a fost îndepărtat apoi prin distilare, iar reziduul a fost reluat cu cantitatea minimă necesară de alcool. Din soluţia alcoolică, taninul a fost precipitat în prezenţă de cloroform.

Taninurile izolate au fost supuse reacţiilor de separare şi de caracterizare indicate în tabelul VI.

Tabelul 6

Reactivul		Natura taninului	
Reactivi generali	Reactivi speciali	Tanin pirocatechic	Tanin pirogalic
Soluţie de clorură ferică	—	colorație albastră-neagră	
Soluţie de gelatină 1%	—	precipitat	
	Stiasnny	precipitat roşu	filtrat+alaun feric= colorație violet
	Apă de brom	precipitat gălbui	—
	Sulfură de amoniu	—	precipitat gălbui

După obţinerea acestor rezultate, studiul chimic calitativ a fost continuat prin metoda cromatografiei pe hîrtie (18). Taninurile conţinute în materialul vegetal au fost extrase cu acetonă, la temperatura camerei. Soluţia de acetonă a fost trecută prin filtru de sticlă Jena G_2 şi evaporată; reziduul a fost reluat cu o cantitate foarte mică de alcool şi diluat cu un volum egal de apă. Cromatografia a fost efectuată pe hîrtie Wattman nr. 1 prin metoda descendentă, la 18^0, folosind ca solvent amestecul butanol—acid acetic—apă (5 : 1 : 4). La developare au fost utilizaţi ca reactivi o soluţie de alaun feric 5% şi o soluţie de vanilină 1%.

La developarea cromatogramelor, în componența taninurilor din organele subterane ale plantei *Geranium phaeum* L. s-a constatat prezența a patru fracțiuni necunoscute (fig. 7).

Cu acest prilej s-a pus în evidență și prezența a doi compuși, probabil antociani (pată roșie în partea inferioară și violetă în partea superioară), care se colorează în verde cu soluția de alaun feric și virează de la albastru la roșu-deschis din mediu alcalin în acid.

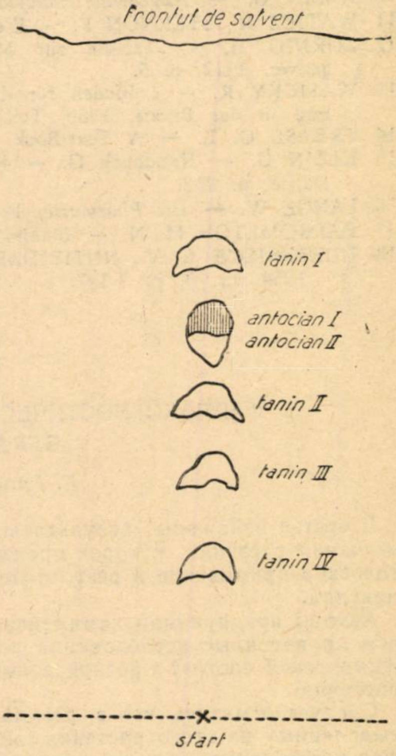


Fig. 7. — Cromatograma taninurilor izolate din organele subterane.

Concluzii

1. Studiul macro- și microscopic al rădăcinii, rizomului, tulpinii și frunzei de *Geranium phaeum* L. ne-a permis să stabilim elementele caracteristice prin care această plantă poate fi recunoscută.

2. Studiul chimic preliminar prin care s-au determinat umiditatea, cenușa totală și cea insolubilă în acid clorhidric, extractivele apoase, alcoolice și eterice (eter etilic și eter de petrol) au dus la conturarea compoziției chimice a plantei. Astfel, cea mai mare cantitate de cenușă totală a fost găsită în organele subterane, cenușa insolubilă în acid clorhidric se află în special în rizom și frunză, taninurile, în rizom și rădăcină, compușii care precipită în prezența tincturii de Alkana, în parenchimul lemnos al tulpinii, iar amidonul este mult răspîndit în parenchimurile celulozice ale organelor subterane.

3. Dozarea fotocolorimetrică a taninurilor în diversele organe ale plantei *Geranium phaeum* L. a confirmat datele obținute prin cercetările chimice preliminare, taninul fiind găsit în următoarele proporții: 12,315% în organele subterane, 1,100% în tulpină, 2,137% în frunze.

4. Taninurile izolate din rizom și rădăcină sînt, după cum rezultă din reacțiile chimice calitative, de natură pirogalică și pirocatechică.

5. Prin analiza cromatografică pe hîrtie a taninurilor izolate s-a putut stabili existența a patru compuși încă necunoscuți. Natura chimică a acestora urmează a fi cercetată.

BIBLIOGRAFIE

1. PANȚU Z. — Plantele cunoscute de poporul romîn, 1929, p. 209.
2. KROEBER L. — Das Neuzeitliche Kräuterbuch, 1937, p. 278.
3. WEHMER C. — *Die Pflanzenstoffe*, 1929, 1. p. 586.
4. HEGI G. — Illustrierte Flora von Mitteleuropa, 4, Teil 3. p. 1 690.
5. SCHLECHTENDAL D. F. L., LANGETHAL L. E. — Flora von Deutschland, 21. p. 129.
6. ENGLER-PRANTL. — Natürliche Pflanzenfamilien, 1897, Teil 3, Abteilung 4 și 5, p. 8.

7. ENGLER A. — Syllabus der Pflanzenfamilien. Elfte Ergänzte, 1936, p. 243.
8. * * *. — Flora Romaniae Exsiccata. Museum Botanicum Universitatis Cluj, Cent. XIX—XXI, *G. phaeum* L.
9. PRODAN I. — Flora mică ilustrată a Romîniei.
10. KLEIN G. — Allgemeine Methoden der Pflanzenanalyse, 1931, *1.* p. 556.
11. WATIEZ N., STERNON F. — Eléments de Chimie végétale, 1942, p. 73.
12. ZÖRNIG H. — Tabelle zur Mikroscopischen Bestimmung der offizinellen Drogenpulver, 1912, p. 5.
13. WASICKY R. — Leitfaden für die Pharmakognostischen Untersuchungen im Unterricht und in der Praxis, 1936, Teil, 1, p. 113.
14. TREASE G. E. — A Text-Book of Pharmakognosy, 1945, p. 475.
15. KLEIN G. — Handbuch G. — Handbuch der Pflanzenanalyse, 1933, *4*, Teil, 3, erste Hälfte, p. 492.
16. LANGE W. — *Die Pharmazie*, 1951, nr. 4, p. 137.
17. ZAPROMETOV M. N. — *Biohimia*, 1952, nr. 17, p. 97.
18. DURMISIDZE S. V., NUŢIBIDZE N. N. — Analele Academiei de ştiinţe a U.R.S.S., 1954, nr. 6, p. 1 197.

Articol intrat în redacţie în august 1956.

РЕЗЮМЕ

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАСТЕНИЯ „GERANIUM PHAEUM L."

Е. Григореску, Л. Соммер

В статье изложены результаты углубленного научного фармакогностического изучения растения, которое произрастает в РНР и которое может найти терапевтическое применение в результате большого содержания в нем таниновых соединений.

Авторы предприняли комплексное изучение растения Geranium phaeum L., причем проведенные исследования позволили им установить характерные элементы (химический состав) и распределение активного начала в различных органах этого растения.

Следует отметить, что в результате хроматографического анализа на бумаге выделенных из этого растения таниновых соединений, удалось установить наличие еще неизвестных до настоящего времени 4 соединений, химические свойства которых подлежат исследованию.

RÉSUMÉ

ÉTUDE PHARMACOGNOSTIQUE DE LA PLANTE „GERANIUM PHAEUM L"

E. Grigorescu. L. Sommer

Les auteurs présentent une étude pharmacognostique complète au point de vue scientifique sur une plante appartenant à la flore de notre pays et qui pourrait trouver une utilisation thérapeutique, grâce à sa riche teneur en tanins.

Cet article comprend les recherches effectuées sur le „Geranium phaeum L." qui ont permis d'en établir les éléments caractéristiques, sa composition chimique, ainsi que la répartition du principe actif dans les diverses parties composantes de la plante.

Il est intéressant à mentionner que l'analyse somatographique sur papier des tanins isolés à revélé l'existence de quatre composants inconnus jusqu'à présent, dont la nature chimique reste à être recherchée dans l'avenir.

SUMMARY

THE PHARMACOGNOSTIC STUDY OF THE PLANT GERANIUM PHAEUM L.

E. Grigorescu. L. Sommer

This paper contains a throrough and scientific pharmacognostic study of a plant belonging to the flora of this country which might be useful in therapeutics owing to its high contents of tannins.

The authors have made a complete study of the plant *Geranium phaeum* L., investigating the typical characters of this species, and establishing its chemical composition and the distribution of the active principle throughout its various organs.

It is interesting to note that paper chromatography of the isolated tannins led to the discovery of four as yet unknown compounds, the chemical nature of which is to be investigated in the future.

ZUSAMMENFASSUNG

ZUR PHARMAKOGNOSIE VON „GERANIUM PHAEUM L."

E. Grigorescu. L. Sommer

Die Autoren befassen sich mit der gründlichen wissenschaftlichen Untersuchung der Pharmakognosie einer Pflanze, die bei uns zulande wächst, und deren hoher Taningehalt ihr eine therapeutische Verwendung sichern könnte.

Die Verfasser untersuchten die Pflanze *Geranium phaeum* L.; die unternommenen Versuche zielten einerseits darauf hin, die charakteristischen Elemente dieser Pflanze zu bestimmen und andererseits ihre chemische Zusammensetzung sowie die Verteilung des Wirkstoffs in den verschiedenen Organen festzustellen.

Es ist interessant, dass die papierchromatographische Analyse der isolierten Tannine die Anwesenheit von vier noch unbekannten Verbindungen zeigte, deren chemische Natur noch geklärt werden muss.

Identificarea unor sulfamide prin analiza capilară luminiscentă

Farm. **I. Cruceanu**, farm. **I. Droc**

Lucrare efectuată în Laboratorul tehnologic al Ministerului Afacerilor Interne

Studiul fenomenelor de luminiscență a deschis un domeniu vast de cercetare în chimie, cu aplicații științifice și tehnice foarte importante.

Sub numele de fotoluminiscență sau, pe scurt, luminiscență, se înțelege însușirea unor substanțe de a emite, sub acțiunea unei lumini absorbite, o lumină de o altă lungime de undă. De fapt, încă de acum 50 de ani s-a observat că multe substanțe prezintă fenomene de luminiscență atunci cînd sînt expuse razelor ultraviolete trecute prin anumite filtre care rețin radiațiile spectrului vizibil (lumina Wood).

Din punct de vedere experimental, emisiunea de lumină constatată la fenomenele de fotoluminiscență poate fi fluorescentă (cînd emiterea luminii secundare dispare o dată cu încetarea luminii excitante) și fosforescentă (cînd emiterea secundară continuă și după ce a încetat luminarea substanței) De obicei, în aplicațiile practice se face abstracție de această diferențiere.

Fluorescența multor substanțe este foarte sensibilă și are aspecte caracteristice, ceea ce permite identificarea lor chiar în diluții foarte mari. In urma acestor constatări a luat naștere analiza luminiscentă în lumina ultravioletă filtrată, care, prin perfecționarea treptată a aparaturii de emitere a radiațiilor ultraviolete — ca și a filtrelor întrebuințate pentru selec-

ționarea acestora, a ajuns să ocupe un loc de frunte printre metodele moderne de analiză.

Farmacia este unul dintre domeniile principale în care analiza luminiscentă a fost aplicată cu mult succes. În foarte multe cazuri observarea calitativă a fluorescenței reprezintă o cale precisă, rapidă și elegantă pentru identificarea și controlul unui medicament. Recunoașterea drogurilor vegetale, preparatelor galenice, alcaloizilor, descoperirea falsificărilor drogurilor vegetale și ale substanțelor medicamentoase și alterările lor, în special în cazurile în care metodele chimice sînt greu de aplicat sau chiar imposibile, sînt exemple grăitoare pentru importanța analizei luminiscente în domeniul farmaciei.

Sursa de lumină necesară este dată de o lampă de cuarț cu mercur, prevăzută cu un filtru din sticlă colorată, care selecționează radiațiile cu lungimi de undă situate între 300 și 400 milimicroni, cu fasciculul principal de 366 milimicroni. Materialul de cercetat este supus radiațiilor ultraviolete, fie ca atare, fie sub formă de soluții.

De o deosebită importanță s-a dovedit a fi metoda de cercetare în lumina ultravioletă, care se bazează pe proprietățile capilare ale hîrtiei de filtru, îmbinînd astfel analiza luminiscentă cu analiza capilară.

Analiza capilară, aplicată încă de la sfîrșitul secolului trecut, a fost propusă la cercetarea substanțelor fluorescente, pentru prima dată în 1927, de către P. W. Danckwortt. Acest procedeu a dus apoi, în cursul anilor, la cele mai valoroase metode de cercetare analitică. Metoda constă în îmbibarea unor benzi de hîrtie de filtru cu soluția substanței de cercetat și în supunerea lor la acțiunea radiațiilor ultraviolete filtrate (lumina Wood). În aceste condiții apar pe benzile îmbibate zone colorate, caracteristice, care nu pot fi văzute la lumina zilei. Fluorescența substanțelor absorbite pe hîrtia de filtru este foarte sensibilă ; astfel, de pildă, morfina poate fi recunoscută pe hîrtie, după fluorescența ei albastră-violacee, chiar în diluții de 0,001 mg/30 ml solvent.

Bazați pe considerentele de mai sus, ca și datorită greutăților pe care le-am întîmpinat prin folosirea metodelor chimice la controlul medicamentelor, și anume la identificarea și diferențierea sulfamidelor (mai ales cînd aceste substanțe se găsesc în amestecuri), ne-am propus să studiem comportarea lor în lumina ultravioletă filtrată. Aplicînd metodele analizei capilare prin luminiscență în anumite condiții de lucru, am obținut imagini fluorescente caracteristice pentru toate sulfamidele și amestecurile de sulfamide pe care le-am avut la îndemînă, și anume : sulfanilamida, sulfatiazolul, ultraseptilul, sulfaguanidina, succinilsulfatiazolul și ftalilsulfatiazolul.

Partea experimentală

Se dizolvă 0,25 g sulfamidă pulbere, respectiv amestec de sulfamide, în 10 ml soluție apoasă de hidroxid de potasiu 1% (exceptînd sulfaguanidina, a cărei solubilizare se face în 10 ml soluție de acid azotic 10%). Soluțiile obținute sînt aduse în capsule de sticlă de dimensiunile 35 × 50 mm ; se suspendă o bandă de hîrtie de filtru în dreptul fiecărei capsule, în așa fel încît marginea de jos a benzii să atingă fundul vasului (benzile de filtru, lungi de 40 cm și late de 2 cm, sînt confecționate din coli

de hîrtie de filtru Schleicher şi Schül, tip 591). După un timp de absorbţie de 24 de ore, benzile sînt uscate la aer. În tot timpul absorbţiei se menţine temperatura la 18—20°, iar umiditatea relativă a aerului la 70—75%. Pentru realizarea acestor condiţii, experienţele sînt executate într-un dulap de sticlă.

După uscare, benzile sînt examinate în lumina ultravioletă filtrată, emanată de o lampă de cuarţ cu mercur „Solux" (tip „Sahara"), la care s-a adaptat un filtru de sticlă neagră (tip „Hanau") avînd compoziţia următoare: SiO_2 (50%), K_2O (16%), BaO (25%), NiO (9%). Zonele colorate care apar sub acţiunea razelor sînt caracteristice pentru fiecare probă şi permit o diferenţiere netă a sulfamidelor cercetate. Interpretarea cu ochiul liber a imaginilor fluorescente se poate face cu uşurinţă, datorită clarităţii acestora şi prin diferenţierea accentuată a nuanţelor.

Descriem mai jos aspectele caracteristice observate la cele opt probe de sulfamide cercetate de noi.

1. *Sulfanilamida*

Înălţimea de ridicare a soluţiei : 28,2 cm.

Tot cadrul prezintă o fluorescenţă violetă, cu pete violete-închis, difuzînd spre extremitate într-o nuanţă violet-cafenie, care continuă, colorată în verde-deschis, pînă la zona marginală, terminată la rîndul ei în galben-violet-deschis.

2. *Sulfatiazolul*

Înălţimea de ridicare a soluţiei : 22 cm.

Cadrul prezintă pînă la înălţimea de 17,5 cm o fluorescenţă violetă, terminată brusc, sub formă unghiulară, într-o zonă verzuie-cafenie, care continuă, intensificîndu-se treptat pînă la zona marginală, reprezentată printr-o dungă sclipitoare de aceeaşi nuanţă.

3. *Ultraseptilul*

Înălţimea de ridicare a soluţiei : 30,8 cm.

Fluorescenţa este pînă la înălţimea de 23 cm albastră-violet, terminată, sub formă ovală, într-o zonă îngustă roz, urmată de alte trei zone succesive, colorate în cafeniu, albastru şi violet-deschis în zona marginală.

4. *Sulfaguanidina*

Înălţimea de ridicare a soluţiei : 31,3 cm.

Fluorescenţa este, pînă la înălţimea de 23 cm, albă-gălbuie, terminată unghiular într-o zonă roz-violacee, presărată cu pete violet-închis, care trece apoi într-o nuanţă galbenă, prevăzută în zona marginală cu o dungă cafenie.

5. *Succinilsulfatiazolul*

Înălţimea de ridicare a soluţiei : 35,2 cm.

Tot cadrul are o fluorescenţă violetă-deschis, terminată într-o zonă marginală îngustă de nuanţă cafenie-verzuie.

6. *Ftalilsulfatiazolul*

Înălţimea de ridicare a soluţiei: 34,9 cm.

Fluorescenţa este, pînă la înălţimea de 30 cm, violetă, trecînd apoi

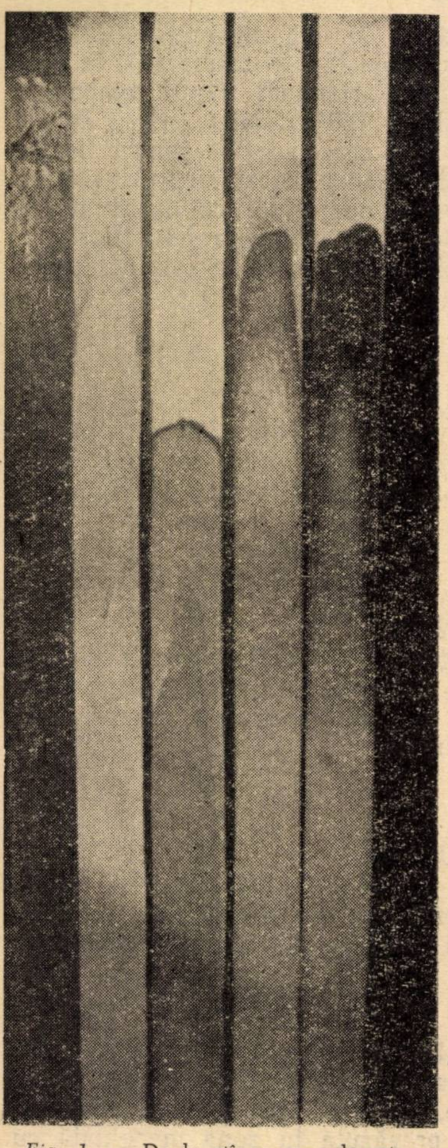


Fig. 1. — De la stînga spre dreapta : *1* — sulfanilamida ; *2* — sulfatiazolul ; *3* — ultraseptilul ; *4* — sulfaguanidina.

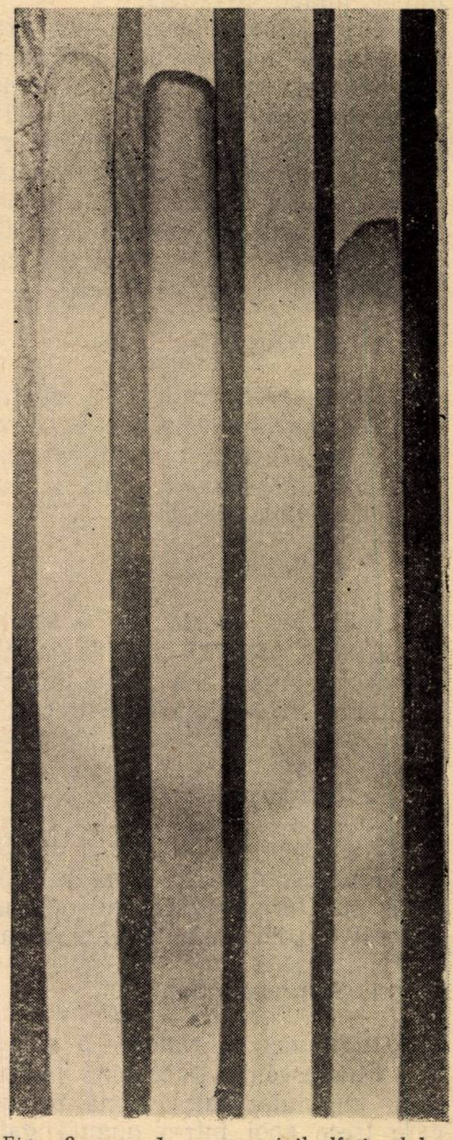


Fig. 2. — *1* — succinilsulfatiazolul ; *2* — ftalilsulfatiazolul ; *3* — succinilsulfatiazolul + ftalilsulfatiazolul ; *4* — ultraseptilul + sulfatiazolul.

într-o nuanţă violetă-cafenie, terminată la zona marginală într-o dungă cafenie-verzuie, care coboară pe marginile benzii pînă la înălţimea de 27 cm.

7. *Succinilsulfatiazolul + ftalilsulfatiazolul*
Înălţimea de ridicare a soluţiei : 23,6 cm.

Tot cadrul prezintă o fluorescenţă violetă-deschis, care trece, în partea superioară, într-o zonă îngustă cafenie-verzuie, terminată cu o dungă marginală de culoare cafenie-închis.

8. *Ultraseptilul + sulfatiazolul*

Înălţimea de ridicare a soluţiei : 30,2 cm.

Fluorescenţa este, pînă la înălţimea de 27 cm, violetă, terminată sub formă unghiulară într-o zonă albastră strălucitoare, trecînd spre marginea cadrului într-o dungă violetă-închis.

În planşele 1 şi 2 redăm înregistrarea fotografică în alb-negru a imaginilor fluorescente descrise mai sus, executată pe film Isopan FF $\frac{21^0}{17}$ DIN, folosind ca filtru la obiectiv o soluţie de azotit de sodiu 1% de 5 mm grosime.

Concluzii

S-au experimentat cîteva tipuri de sulfamide întîlnite mai des în practică, la care s-au stabilit imaginile fluorescente capilare, caracteristice în lumina ultravioletă filtrată. Aceste imagini pot fi folosite ca standarde de comparaţie, realizînd astfel o metodă rapidă, precisă şi comodă pentru identificarea sulfamidelor ca atare şi în amestecuri, acolo unde prezenţa unei lămpi de cuarţ o permite.

BIBLIOGRAFIE

DANCKWORTT P. W. — Lumineszenz-Analyse, 1934.
PERELMAN M. I. şi BRODSKI B. A. — Analiza formelor medicamentoase. Editura pentru literatura ştiinţifică, 1952.
VITOLO A. E. — *Bolletino chimico-farmaceutico*, 1952, vol. 91, nr. 7, p. 264.

Articol intrat în redacţie în august 1956.

РЕЗЮМЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ ПРИ ПОМОЩИ ЛУМИНИСЦЕНТНОГО КАПИЛЛЯРНОГО МЕТОДА

И. Кручану, И. Дрок

Авторы, производя опыты с некоторыми типами более часто применяемых в практике сульфаниламидов, установили капиллярные флюоресцирующие картины, которые являются характерными при фильтрованных ультрафиолетовых лучах.

Эти картины могут быть использованы в качестве сравнительных стандартов, представляя собой быстрый, точный и удобный метод для определения сульфаниламидов в отдельности или же в смеси в лабораториях, где имеется кварцевая лампа.

L'IDENTIFICATION DE CERTAINES SULFAMIDES PAR L'ANALYSE CAPILLAIRE LUMINESCENTE

I. Cruceanu, I. Droc

Les auteurs, à la suite d'une étude expérimentale sur certains types de sulfamides qu'on rencontre le plus souvent en pratique, ont établi les images fluorescentes capillaires caractéristiques à la lumière des rayons ultra-violets filtrés.

Ces images peuvent être prises pour des standards de comparaison, en réalisant ainsi, une méthode rapide, précise et facile là où la présence d'un bec de quartz pour l'identification le permet des sulfamides comme telles et dans les mélanges.

SUMMARY

IDENTIFICATION OF SOME SULPHONAMIDES BY MEANS OF LUMINESCENT CAPILLARY ANALYSIS

I. Cruceanu, I. Droc

The authors have investigated experimentally some of the sulphonamides more often used in practice, thereby establishing their characteristic fluorescent capillary images in filtered ultra-violet light.

These images may be used as a comparative standard realizing a quick, accurate, and easy method for the identificaton of sulphonamides as such, or in mixtures, wherever a quartz lamp is available.

ZUSAMMENFASSUNG

DIE BESTIMMUNG EINIGER SULFANILAMIDE MITTELS KAPILLARFLUORESZENZANALYSE

I. Cruceanu, I. Droc

Die Verfasser führen aus, dass die Untersuchung einiger in der Praxis gebräuchlichsten Sulfanilamide im filtrierten ultravioletten Licht charakteristische Kapillarfluoreszenzbilder ergibt.

Diese Bilder können als Vergleichsstandard dienen und stellen eine schnelle, genaue und einfache Bestimmungsmethode der Sulfanilamide als solche oder in Gemischen dar, wenn eine Quarzlampe zur Verfügung steht.

Studiul comparativ al cîtorva excipienţi pilulari şi influenţa lor asupra dezagregării şi conservării

Farm. dr. Cl. Brăileanu, studente G. Mălin şi C. Manolescu-Devesel

Lucrare efectuată în cadrul Cercului ştiinţific studenţesc de la Catedra de farmacie galenică

În cadrul Cercului ştiinţific studenţesc de la Catedra de farmacie galenică a fost întreprins un studiu comparativ al cîtorva excipienţi pilulari şi influenţa lor asupra dezagregării şi conservării, cu urmărirea unor serii de aspecte:

— precizarea calităţii excipienţilor pilulari frecvent folosiţi în practica farmaceutică;

— alegerea excipienţilor, în funcţie de natura şi proprietăţile substanţelor active şi influenţa cantităţii acestora;

— controlul calităţii pilulelor prin puterea de dezagregare;

— conservarea pilulelor în perioada de timp indicată pentru consum.

Precizarea calităţii excipienţilor pilulari frecvent folosiţi în practica farmaceutică

La prepararea pilulelor se folosesc ca excipienţi de aglutinare, dezintegrare sau de consistenţă, diferite substanţe solide, moi sau lichide, ca: pulberile sau extractele vegetale (genţiana, licviriţia, altea), guma arabică (pulbere sau mucilag), drojdia de bere (pulbere sau extract), caolinul, oxidul şi carbonatul de magneziu, săpunul medicinal, lactoza, glucoza, zahărul, amidonul, făina de grîu, amestecuri ale acestor excipienţi, mierea, siropul, apa şi glicerina. De obicei, glicerina se foloseşte amestecată cu alte substanţe, de pildă: tragacantă, glicerină, apă (F.R. VI), tragacantă 1, glicerină 10 (Rother); tragacantă 15, glicerină 15, apă 15, sirop 105 (întrebuinţat în Anglia); glucoză, glicerină, gumă arabică, acid benzoic (Remington); glicerină, extract de drojdie, caolin (Rapp); glucoză 4, glicerină 12, apă 1 (Brown).

Dintre aceşti excipienţi, o parte prezintă o serie de inconveniente; astfel: guma arabică, întărind masa pilulară, pilulele traversează tractul gastro-intestinal fără să se dezagrege; oxidul şi carbonatul de magneziu reacţionează cu unii acizi răşinoşi din esenţe, dînd compuşi care nu se mai desfac cînd pilulele s-au învechit; pulberile şi extractele vegetale, deşi socotite inerte din punct de vedere terapeutic, conţin totuşi principii dotate cu anumite proprietăţi; săpunul medicinal are o acţiune iritantă

asupra mucoasei digestive; sucul de licviriţie dă pilule care se desfac greu şi, în sfîrşit, excipienţii graşi împiedică dezagregarea pilulelor şi încetinesc, deci, absorbţia medicamentelor.

Alegerea excipienţilor în funcţie de natura şi proprietăţile substanţelor active şi influenţa cantităţii acestora

Pentru ca substanţele active să se aglomereze într-o masă de consistenţă corespunzătoare, plastică, omogenă, care să poată fi modelată în pilule, sînt necesari excipienţi aglutinanţi, care, pentru ca pilulele să se desfacă în timp util în organism, trebuie să aibă proprietatea de a se dezagrega cu uşurinţă.

Valoarea comparativă a unora dintre excipienţi a fost studiată, iar concluziile cercetătorilor demonstrează că în cele mai multe cazuri, excipienţii nu sînt aleşi raţional, ştiinţific.

De asemenea, farmacopeele nu indică excipient pilular decît pentru pilulele oficinale, în restul cazurilor alegerea acestuia fiind liberă.

Substanţele active care pot fi prelucrate în pilule, au proprietăţi fizice diferite, şi anume: sînt solide sau lichide, solubile sau insolubile, au caracter liofil, liofob sau coloidal etc.

În general, substanţele active cristaloide nu pot da, cu apa sau cu alt solvent, o masă plastică, ele trebuind să fie asociate cu excipienţi cu caracter liofil, substanţe care vor ajuta aderarea particulelor între ele şi vor favoriza aglutinarea lor, dar a căror lipsă face ca, după uscare, pilulele să se pulverizeze.

Substanţele liofile dau o masă prea elastică. Pentru modificarea elasticităţii este nevoie să se adauge substanţele liofobe, pulberi vegetale sau cristaloide.

Substanţe liofobe sau slab liofobe, singure sau asociate cu substanţe cristaloide dau, la fel, pilule care, la uscare, se fărîmiţează; asocierea cu substanţe liofile duce la rezultate bune.

În practică, se ia cantitatea acestor excipienţi cu aproximaţie.

Literatura de specialitate nu indică o proporţionalitate între excipientul aglutinant şi masa totală pilulară sau între excipient şi cantitatea de substanţe active.

Majoritatea dintre excipienţii pilulari sînt indicaţi numai pentru o anumită categorie de compuşi chimici definiţi, prea puţini dintre ei fiind generalizaţi.

Controlul calităţii pilulelor prin puterea de dezagregare

Valoarea calităţii pilulelor se apreciază după modul cum se desfac în apă şi în lichidele digestive, precum şi dacă desfacerea lor este rapidă sau înceată.

Cercetările au dovedit că excipienţii solizi şi cei solubili înlesnesc şi grăbesc dezagregarea mai mult decît excipienţii care se îmbibă cu apă.

Pilulele trebuie să corespundă condiţiilor de dezagregare prevăzute în Farmacopeea Romînă ediţia a VI-a, şi anume, ele trebuie să se desfacă complet în decurs de 2 ore în apă sau în apă acidulată, excepţie de la această normă făcînd pilulele acoperite cu un strat de salol, cheratină, balsam de tolu, cazeină, gluten, stearină sau cu o peliculă de gelatină formolizată etc.

Timpul de dezagregare constituie un criteriu de apreciere a calității pilulelor legat de condițiile tehnice de executare și de justa asociere a substanțelor active cu excipienții cei mai potriviți.

Conservarea pilulelor în perioada de timp indicată pentru consum

Conservarea este dependentă de natura substanțelor active și de felul excipienților folosiți. Ea este limitată și, de aceea, cu toate precauțiile luate la conservare, între componenți se pot petrece în timp reacții care duc la modificarea conținutului. Din acest motiv pilulele trebuie controlate prin proba dezagregării, ca și prin analize calitative și cantitative, iar cele necorespunzătoare, înlocuite. Pilulele vor fi preparate, pe cît cu putință, numai la nevoie.

Partea experimentală

In experimentările noastre am folosit ca excipienți pilulari hidrofili gelul de tragacantă și de metilceluloză (tiloză) în mediu de dispersie apă cu glicerină, precum și un excipient solid alcătuit dintr-un amestec de făină de grîu și lactoză, la care se adaugă sirop și apă.

Gelul de tragacantă [1]. Acest gel a fost preparat după o formulă propusă de noi, și anume:

Tragacantă	10
Glicerină	65
Apă	15
Ulei de floarea-soarelui	10

Pulberea de tragacantă se triturează într-o capsulă, întîi cu o parte din glicerină, apoi cu cantitatea de apă, peste care se adaugă restul de glicerină și se încălzește timp de 30 de minute pe baia de apă. După un repaus de 24 de ore se emulsionează uleiul de floarea-soarelui. Acest excipient pilular este un bun aglutinant, încorporînd totodată prin dispersare substanțele liofobe iar prin ușoară emulsionare, grăsimile sau esențele.

Gelul de metilceluloză

Literatura clasifică esterii celulozici în ionici (sarea de sodiu a carboximetilcelulozei) și neionici (metil și etilceluloza, hidroximetilceluloza, etilhidroximetilceluloza, metiletilceluloza etc.).

Metilceluloza pulverizată în proporție de 5% se triturează cu apă încălzită la 40—50°, formîndu-se un mucilag puțin vîscos, care, după răcire, dă o masă consistentă (un gel) în care se încorporează, în proporție de 10 g% glicerină.

Acest gel corespunde, în ce privește proprietățile aglutinante și dezintegrante, excipienților pilulari și înlocuiește cu succes mucilagul

---

[1] În legătură cu gelul de tragacantă propus ca excipient, redacția face precizarea că în lucrarea „Incompatibilități farmaceutice" de H. Berall și N. Stanciu, apărută în Editura medicală, 1955, pag. 53, se află următoarele date: „Folosirea unui excipient sub formă de emulsie O/A cu un emulgator potrivit (masă de tragacantă cu 5—6% ulei) dă rezultate bune".

de gumă arabică, de tragacantă, gelul de agar-agar și pectinele. Totodată este un bun agent emulsiv al uleiurilor volatile, al uleiurilor și grăsimilor. De asemenea, se poate asocia, fără să precipite sau să coaguleze, cu alcoolul, glicerina și cu substanțele cu caracter acid.

Gelul de metilceluloză are avantajul că se poate conserva un timp mai îndelungat, fără să se altereze.

Excipientul cu făină de grîu și lactoză

Făina de grîu se pretează folosirii ca excipient pilular, datorită glutenului pe care-l conține, substanță cu proprietăți hidrofile ; pentru a nu modifica prea mult elasticitatea masei pilulare, trebuie însă întrebuințată în proporții mici.

Datorită amidonului, care se îmbibă cu apă, făina mărește puterea de desfacere a pilulelor, iar lactoza ajută dezagregarea datorită solubilității ei, micșorînd în același timp elasticitatea pe care o produce glutenul.

Amestecul de făină-lactoză și substanță activă se leagă cu sirop simplu și apă.

Substanțele active asociate cu excipienții de mai sus pot avea următoarele proprietăți :

— substanțe solide (săruri), higroscopice, solubile sau greu solubile ;

— substanțe solubile și insolubile (amestec), care întăresc masa pilulară ;

— pulberi vegetale și rășini ;

— substanțe lichide hidrofobe.

Excipienții preparați cu substanțele amintite mai sus au fost ridicați din farmacii, în cadrul perioadei de practică.

Tehnica aplicată la prepararea pilulelor este cea obișnuită. În cursul preparării s-a observat că, atît gelul cu tragacantă, cît și cel cu metilceluloză, dau, cu oricare din substanțele luate în lucru, o masă pilulară moale sau lipicioasă ; pentru a obține consistența dorită a fost necesară adăugarea pulberii vegetale de licviriție.

Amîndouă gelurile se folosesc, în cantități aproape egale, ca agenți aglutinanți, utilizînd o cantitate cam de trei ori mai mare la pilulele de 0,40 g decît în cazul pilulelor de 0,20 g.

Proporția de făină și lactoză întrebuințată este în funcție de cantitatea totală de substanțe active folosite, de greutatea pilulelor și a siropului adăugat. Obișnuit, această cantitate variază între 0,05 și 0,10 g, pentru pilulele de 0,20 g, și aproximativ 0,20 g, pentru pilulele de 0,40 g.

Cu acești trei excipienți s-au preparat pilule de 0,20 și 0,40 g (diferența fiind datorită numai excipientului), urmărindu-se care dintre aceștia — dependent de substanțele active folosite — se pretează mai bine la prepararea pilulelor. De asemenea, s-a urmărit dacă raportul dintre cantitatea de substanță activă și excipient influențează asupra timpului de dezagregare și al conservării.

Conservarea pilulelor s-a făcut în borcane mici și în prezența agenților consperganți uzuali.

Pilulele preparate au fost ținute sub observație timp de 2 luni, determinîndu-se în fiecare săptămînă timpul de dezagregare (după F.R. VI), exprimat în minute (conform tabelelor, a căror date s-au prezentat în cifre medii).

1. *Pilule cu substanțe higroscopice*

Natrii iodati . . . . 0,05 g
Natrii thiosulfurici . . . . . 0,02 g
Excipientis . . . . q.s.
M. f. pil. D. tal. dos. nr. XXX
D. S. int.

Pentru pilulele cu iodură de sodiu, literatura indică următorii excipienți : lactoza și lanolina anhidră ; amidonul sau făina și siropul ; oxidul de magneziu și siropul ; caolinul și vaselina.

În absența tiosulfatului de sodiu și în timp, pilulele preparate cu făină sau amidon și gel cu tragacantă se colorează.

Alături de glicerina cu tragacanta și de gelul cu metilceluloză (excipienți aglutinanți), am folosit ca excipienți de consistență, fie caolinul, fie lactoza și pulberea de altea, în cantitățile indicate în tabel.

În cazul excipientului făină-lactoză, aglutinarea a fost făcută cu sirop simplu.

Se amestecă bine întîi iodura de sodiu cu caolin sau pulbere de altea și lactoză sau făină-lactoză, jumătate din cantitatea prevăzută de excipient solid, apoi cu tiosulfatul de sodiu și cu restul de excipient solid. După omogenizare se adaugă gelul sau siropul.

Nu se adaugă tiosulfat de sodiu la prepararea pilulelor cu gel de metilceluloză. Timpul de dezagregare a fost indicat la fiecare lot de pilule.

Excipientul		Alt excipient	Greutatea pilulei (în g)	Timpul de dezagregare calculat între 1 și 8 săptămîni (exprimat în minute)							
natura	cantitatea			1	2	3	4	5	6	7	8
Gelul de tragacantă	0,90	Caolin 3,00	0,20	45	45	20	15	15	20	20	20
	3,50	6,40	0,40	45	45	45	44	42	40	40	40
Gelul de metilceluloză	0,30	Lactoză, pulberi vegetale 3,00 | 1,20	0,20	65	65	65	60	65	60	65	60
	2,00	3,00 | 5,50	0,40	60	60	60	61	62	63	63	65
Făină-lactoză	3,70	Sirop 0,50	0,20	45	45	45	50	50	55	50	53
	8,20	2,00	0,40	40	40	40	42	40	45	45	50

Pentru aceste pilule, excipienții experimentați sînt : făina și lactoza, gelul de tragacantă și gelul de metilceluloză.

Timpul de dezagregare este cuprins între 45 și 60 de minute.

Conservarea este bună pentru pilulele preparate cu făină-lactoză.

2. *Pilule cu substanțe solubile*

Luminali . . . . 0,03 g
Papaverini hydrochlorici . . . . . . 0,04 g
Natrii nitrosi . . . . 0,02 g
Natrii bicarbonici . . . . 0,02 g
Excipientis . . . . q.s.
M.f. pil. D. tal. dos. nr. XXX
D.S. int.

S-a preparat o pulbere compusă amestecînd bicarbonatul de sodiu cu nitritul de sodiu și apoi cu celelalte componente (bicarbonatul de sodiu se adaugă pentru a neutraliza aciditatea creată de substanțele active și care ar duce la descompunerea nitritului de sodiu).

Drept excipient de consistență s-a adăugat pulbere vegetală sau sirop. Pentru îmbunătățirea calității masei pilulare, la pilulele cu excipient făină-lactoză s-au adăugat și 10 picături de glicerină.

EXCIPIENTUL		Alt excipient		Greutatea pilulei (în g)	Timpul de dezagregare calculat între 1 și 8 săptămîni (exprimat în minute)							
natura	cantitatea				1	2	3	4	5	6	7	8
		Pulbere vegetală										
Gelul de tragacantă	1,50	1,20		0,20	20	25	25	28	30	30	30	35
	3,00	5,70		0,40	35	35	40	40	45	55	60	75
Gelul de metilceluloză	1,50	1,20		0,20	80	100	105	108	115	115	120	130
	3,00	5,70		0,40	45	45	50	55	65	85	130	140
		Sirop, glicerină										
Făină-lactoză	1,50	1,20	X pic.	0,20	30	35	45	45	50	50	55	55
	6,50	2,40	X pic.	0,40	40	45	45	45	50	50	50	50

Din examinarea datelor obținute la controlul dezagregării s-a constatat următoarea ordine a calității excipienților: gelul de tragacantă, făină-lactoză și gelul de metilceluloză.

Majorarea cantității de excipient face să crească și timpul de dezagregare.

Pe măsură ce pilulele se învechesc, deși aparent ele nu se întăresc, timpul de dezagregare crește (mai puțin pentru pilulele cu excipient făină-lactoză, ceva mai mult pentru pilulele cu gel de tragacantă — mai ales pentru acele conținînd excipientul în cantitate mai mare — și mult, dublu în comparație cu ceilalți excipienți, la pilulele cu gel de metilceluloză).

3. *Pilule cu substanțe greu solubile*

Nitrofurani . . . . 0,05 g
Sacchari lactici . . . . 0,10 g
Excipientis . . . . q.s.
M. f. pil. D. tal. dos. nr. XXX
D.S. int.

Pilulele s-au preparat după metoda cunoscută. La prepararea pilulelor cu excipientul făină-lactoză nu s-a mai utilizat și lactoza din formulă. Îmbunătățirea calității masei pilulare s-a făcut prin adăugarea de V—X picături apă.

EXCIPIENTUL natura	EXCIPIENTUL cantitatea	Alt excipient	Greutatea pilulei (în g)	Timpul de dezagregare calculat între 1 și 8 săptămîni (exprimat în minute) 1	2	3	4	5	6	7	8
		Pulbere vegetală									
Gelul de tragacantă	1,00	0,80	0,20	25	20	20	20	20	20	20	25
	3,00	0,40	0,40	35	40	40	40	45	45	50	50
Gelul de metilceluloză	1,25	0,25	0,20	25	25	20	20	20	20	20	25
	3,50	4,00	0,40	35	35	40	40	45	48	48	50
		Sirop									
Făină-lactoză	3,00	1,80	0,20	30	30	40	40	45	45	45	45
	6,50	4,00	0,40	45	45	50	50	50	50	50	50

Se observă că cei trei excipienți se pretează tot atît de bine la obținerea unor asemenea pilule.

O dată cu mărirea cantității de excipient crește pînă la dublu și timpul de dezagregare pentru excipienții sub formă de gel.

Timpul de dezagregare este cuprins între 20 și 50 de minute.

4. *Pilule cu substanțe care întăresc masa*

Extracti Strychni . . . . 0,01 g
Chinini hydrochlorici . . . . 0,03 g
Ferri oxalici . . . . 0,05 g
Excipientis . . . . q.s.
M. f. pil. D. tal. dos. nr. XXX
D.S. int.

Aglutinarea pulberii compuse necesită inițial o cantitate mai mică de excipient aglutinant (pentru 2,70 g pulbere sînt necesare 0,65 g gel

cu tragacantă). Practic, cantitatea s-a mărit la 1 g, pentru ca, împreună cu pulberea vegetală, să se obţină pilule în greutate de 0,20 g.

EXCIPIENTUL			Greutatea pilulei (în g)	Timpul de dezagregare calculat între 1 şi 8 săptămîni (exprimat în minute)							
natura	cantitatea	Alt excipient		1	2	3	4	5	6	7	8
		Pulbere vegetală									
Gelul de tragacantă	1,50	2,30	0,20	35	35	35	45	45	45	50	50
	4,00	5,30	0,40	40	45	50	55	60	65	65	70
Gelul de metilceluloză	1,60	1,70	0,20	35	40	40	45	45	45	45	45
	3,30	6,00	0,40	55	55	55	65	68	70	75	78
		Sirop									
Făină-lactoză	2,40	0,90	0,20	35	35	45	50	55	55	55	55
	6,30	3,00	0,40	45	45	50	50	50	53	50	50

Din datele experimentale se constată că, folosiţi în cantităţi mici, valoarea celor trei excipienţi este aproximativ egală: mărind cantitatea gruparea lor se face în ordinea făină-lactoză, gel de tragacantă, gel de metilceluloză.

Timpul de dezagregare creşte cu puţin peste o oră la pilulele preparate cu un procent mai mare de excipient: gel de tragacantă şi gel de metilceluloză.

5. *Pilule cu pulberi vegetale şi răşini*

Folia Digitalis pulv.
Bulb. Scillae pulv.
Resinae Scamoniae . . . . . . aa 0,05 g
Excipientis . . . . q.s.
M. f. pil. D. tal. dos. nr. XXX
D.S. int.

În cazul preparării pilulelor cu gel de tragacantă, pulberea compusă se malaxează bine cu excipientul. Masa pilulară devenind sfărîmicioasă, trebuie să se lucreze repede.

Întrebuinţarea gelului de metilceluloză (în cantitate de 0,05 g pentru o pilulă), duce la o masă pilulară, care se modelează greu. Excipientul solid se foloseşte eliminînd lactoza. Masa se aglutinează cu cantitatea necesară de apă, pentru pilulele cu greutate de 0,20 g şi cu sirop, pentru pilulele cu greutate de 0,40 g.

EXCIPIENTUL natura	EXCIPIENTUL cantitatea	Alt excipient	Greutatea pilulei (în g)	Timpul de dezagregare calculat între 1 și 8 săptămîni (exprimate în minute) 1	2	3	4	5	6	7	8
Gelul de tragacantă	1,50	Pulbere vegetală	0,20	50	55	55	60	60	60	60	—
	3,00	— 4,50	0,40	50	50	55	58	60	60	60	—
Gelul de metilceluloză	1,50	Pulbere vegetală	0,20	60	65	65	70	70	75	75	—
	3,30	— 4,50	0,40	60	58	65	70	75	80	80	—
Făină-lactoză	0,80	Apă q.s.	0,20	50	55	55	60	60	60	60	—
	5,50	Sirop 2,70	0,40	55	55	60	70	80	85	85	—

Din acest tabel se observă că timpul de dezagregare este asemănător pentru pilulele preparate cu gel de tragacantă și făină-lactoză (50—60 de minute) și puțin diferit pentru cele efectuate cu gel de metilceluloză.

6. *Pilule cu lichide hidrofobe*

Kreosoti . . . . 0,05 g
Excipientis . . . . q.s.
M. f. pil. D. tal. dos. nr. XXX
D.S. int.

Se triturează în mojar gelul de tragacantă sau de metilceluloză, se adaugă creozotul măsurat în picături și se amestecă pînă la emulsionare sau se triturează treptat creozotul cu amestecul făină-lactoză. Ca excipient de consistență se adaugă pulbere vegetală de rădăcină de licviriție.

Din examinarea datelor se observă că este de preferat ca utilizarea excipienților să se facă în următoarea ordine: gelul de tragacantă, gelul de metilceluloză (cînd pilulele au o durată de consum de cca. 3—4 săptămîni). Valoarea lor este aproximativ egală cu aceea a excipientului făină-lactoză.

Timpul de dezagregare este cuprins între 30 și 60 de minute. Conservarea pilulelor preparate cu făină-lactoză este de 45 de zile. După acest timp, ele se colorează în roz, datorită oxidării funcțiilor fenolice ale gaiacolului și crezolilor din compoziția creozotului.

EXCIPIENTUL		Alt excipient	Greutatea pilulei (în g)	Timpul de dezagregare calculat între 1 şi 8 săptămîni (exprimat în minute)							
natura	cantitatea			1	2	3	4	5	6	7	8
		Pulbere vegetală									
Gelul de tragacantă	0,90	3,60	0,20	35	35	40	40	45	45	45	—
	2,50	8,00	0,40	40	45	45	45	45	50	50	—
Gelul de metilceluloză	1,50	3,00	0,20	30	55	60	60	65	65	65	—
	3,50	7,00	0,40	35	40	40	45	50	55	55	—
		Sirop									
Făină-lactoză	4,00	0,50	0,20	55	55	60	60	60	60	60	—
	8,25	2,25	0,40	55	58	60	65	70	75	80	—

Concluzii

a) Excipienţii aglutinanţi :

— gelul cu tragacantă cu 10% ulei de floarea-soarelui se pretează bine la prepararea pilulelor cu substanţe cristaline solubile sau insolubile, a pulberilor hidrofobe şi a esenţelor volatile ;

— gelul cu metilceluloză se pretează la dispersarea esenţelor şi nu se pretează la prepararea pilulelor cu pulberi vegetale şi răşini ;

— amestecul de făină-lactoză se pretează bine la prepararea pilulelor cu substanţe care întăresc masa (săruri de fier şi chinină).

b) În cazul folosirii aceleiaşi doze de substanţe active, chiar dacă se variază cantitatea excipienţilor aglutinanţi şi dezintegranţi experimentaţi, puterea de dezagregare nu se modifică apreciabil.

Dezagregarea pilulelor se produce, pentru toţi trei excipienţii folosiţi, în limita de timp prevăzută de F.R. VI.

c) Conservarea pilulelor în borcane de sticlă, ferite de umiditate şi lumină, este corespunzătoare, neproducîndu-se nici o modificare în limita de timp prevăzută pentru consumul lor ; excepţie fac pilulele cu papaverină, luminal şi nitrit de sodiu preparate cu metilceluloză, care se întăresc în timp şi care, după 7 săptămîni de conservare, nu se mai desfac în timpul prevăzut.

BIBLIOGRAFIE

IONESCU-STOIAN P. şi colaboratorii — Cercetări în legătură cu excipienţii pilulari, *Farmacia*, 1953, nr. 2, p. 41.

STANCIU N. şi ISBĂŞESCU C. — Un nou excipient pilular. Comunicare făcută la Societatea ştiinţelor medicale, Secţia farmacie, 1952.

POPESCU C. şi colaboratorii — Capsule, pilule şi unguente cu nitrofuran. *Farmacia*, 1954, nr. 2, p. 49.

POPESCU C., OPARI A. şi BRĂILEANU CL. — Prepararea pilulelor cu substanţe oxidante. *Farmacia*, 1954, nr. 1, p. 53.
POPESCU C. — Curs de farmacie galenică, 1955.
ASTRUC A., GIROUX I. — L'oppération et les formes pharmaceutiques, vol. I. 1946, p. 486.
DORVAULT — L'officine, 1948, p. 1 325.
KOGAN K. — Tehnologia formelor medicamentoase, Moscova, 1952.
SANDER I. — Tehnologia preparatelor galenice. Moscova, 1950.
HEBERLING H. — Puterea emulsionantă a eterilor de celuloză. Die *Pharmazie*, ian. 1954, nr. 1, p. 35.
IVANENKO E. — Despre munca cercului ştiinţific studenţesc de la Institutul farmaceutic din Harkov, *Aptecinoe delo*, 1955, nr. 5

Articol intrat în redacţie în mai 1956.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ЭКСЦИПИЕНТОВ ПИЛЮЛЬ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РАЗЛОЖЕНИЕ И КОНСЕРВИРОВАНИЕ МЕДИКАМЕНТОВ

К. Брэиляну, Г. Мэлин, К. Манолеску-Девесел

Авторы, учитывая свойства медикаментозных веществ, применяемых для приготовления пилюль, стремились установить какое из связывающих веществ, которые обычно применяются в фармацевтической практике, необходимо применять в каждом отдельном случае, а именно: трагакантное желе в 10% растворе подсолнечного масла, метилцелюлозное желе и смесь из муки и лактозы.

Пользуясь этими связывающими веществами при различных магистральных формулах, авторы исследовали и подвергли опытному систематическому изучению качество полученных пилюль в отношении их разложения и консервирования за период времени, установленный для их использования.

RÉSUMÉ

ÉTUDE COMPARATIVE DE QUELQUES EXCIPIENTS PILULAIRES ET LEUR INFLUENCE SUR LA DÉSAGRÉGATION ET LA CONSERVATION

Cl. Brăileanu, G. Mălin, C. Manolescu-Devesel

On poursuit dans cette étude, en rapport avec les substances actives utilisées, d'établir l'emploi de certains excipients pilulaires, fréquemment rencontrés dans la pratique pharmaceutique : la gelée avec du tragacantho et 10% d'huile de tournesol, la gelée de la méthylecellulose et le mélange farine-lactose.

En utilisant ces excipients dans diverses formules magistrales, on a recherché et expérimenté systématiquement la qualité des pilules, par la puissance de désagrégation ainsi que la conservation pendant la période de temps indiquée pour la consommation.

SUMMARY

COMPARATIVE STUDY OF SOME PILULLAR EXCIPIENTS AND THEIR INFLUENCE UPON DISAGGREGATION AND PRESERVATION

Cl. Brăileanu, G. Mălin, C. Manolescu-Devesel

In the present study the authors are aiming at establishing, in keeping with the active substances used by them, the use of some pillular excipients frequently encountered in pharmaceutical practice : jelly of tragacantha with 10% sunflower oil, jelly of methylcellulose and meal-lactose mixture.

By using these excipients in different magistral formulas, the quality of the pills as regards their power of disagregation as well as preservation over the period of time indicated for consumption, has been systematically investigaetd and experimented.

ZUSAMMENFASSUNG

VERGLEICHSSTUDIUM EINIGER PILLEN-EXCIPIENTEN UND DEREN EINFLUSS AUF ZERFALL UND ERHALTUNG

Cl. Brăileanu, G. Mălin, C. Manolescu-Devesel

Im vorliegenden Artikel bemühen sich die Verfasser die Verwendungsmöglichkeiten der in der pharmazeutischen Praxis meist benützten Pillen-Excipienten, im Zusammenhang mit den in Anwendung gebrachten aktiven Substanzen festzustellen, und zwar: Traganthschleim mit 10%igem Zusatz von Sonenblumenöl, Methyzelluloseschleim und Mehl-Milchzuckermischung.

Durch die Anwendung dieser Excipienten (Pillenmassen) in verschiedenen magistralen Verschreibungen, konnte man versuchsweise die Qualität der Pillen im Zusammenhang mit deren Zerfall und Erhaltung, in dem für den Verbrauch festgelegten Zeitraum, systematisch beobachten.

Obţinerea apei distilate cu ajutorul autoclavului

Farm. Al. Matei, Piteşti

Obţinerea apei distilate în unităţile spitaliceşti constituie uneori o problemă destul de greu de rezolvat, fie din lipsa aparaturii necesare, fie din cauza debitului mic al aparatelor obişnuite sau a lipsei de apă curentă în unele comune rurale. Dacă mai ţinem seama şi de faptul că o serie de unităţi nu posedă sursele de încălzire cele mai potrivite, reies clar motivele pentru care de multe ori obţinerea apei distilate nu poate fi soluţionată atît de uşor.

O unitate sanitară cu capacitate de spitalizare mare şi cu receptură bogată consumă între 15 şi 20 l apă distilată pe zi.

Lucrînd într-o astfel de unitate şi neavînd la dispoziţie decît un aparat mic de distilat tip R.E.C.A.S. cu o capacitate de 2 l şi cu un debit de 1 l/oră, a trebuit să mă gîndesc la găsirea unui alt sistem de obţinere a apei distilate necesare.

Cum farmacia spitalului avea un autoclav pentru sterilizarea soluţiilor injectabile, l-am folosit pe acesta, adaptînd la el un condensator (refrigerent).

Prima încercare de a cupla un refrigerent obişnuit de sticlă cu ajutorul unui tub de cauciuc care făcea legătura cu robinetul de închidere şi deschidere a autoclavului, nu a reuşit, din cauza refrigerentului, care nu a rezistat la temperatura şi presiunea mare a vaporilor care ieşeau din autoclav.

Am înlocuit acest refrigerent, cu refrigerentul aparatului de distilat (de 2 l), a cărui folosire necesită însă unele transformări, şi anume: închiderea părţii de jos (care era înşurubată la cazan) şi crearea spaţiului prin care vaporii să fie dirijaţi spre locul de răcire.

In acest scop am luat un dop mare de plută pe care l-am perforat şi prin care am trecut un tub de sticlă cu diametrul de 0,5 cm. Cu acesta

am astupat partea de jos a refrigerentului. După ce am făcut legătura cu autoclavul printr-un tub de cauciuc, ca în primul caz, şi am încălzit cazanul, am constatat că refrigerentul folosit este foarte bun, iar debitul de apă distilată neaşteptat de mare (7 l/oră) (fig. 1).

Între timp, însă, unitatea mărindu-şi capacitatea de spitalizare şi cantitatea de apă distilată obţinută devenind insuficientă, se impunea perfecţionarea acestui sistem de distilare, cu atît mai mult cu cît aveau loc

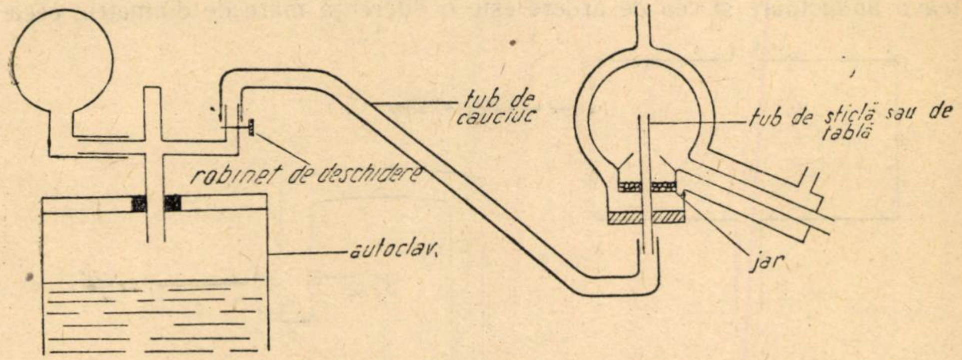


Fig. 1

şi unele pierderi, atît pe lîngă dopul de plută, cît şi la locul de legătură al autoclavului cu refrigerentul. Am adus deci alte modificări, înlocuind dopul de plută cu o tablă de zinc lipită cu cositor cît mai sus de marginile refrigerentului, iar prin ea am trecut un tub confecţionat din acelaşi material şi sudat de foaia de tablă, pentru a înlătura definitiv pierderea de apă. Cu toate aceste modificări, debitul nu a crescut mult.

Am procedat atunci la scoaterea întregului aparat de control al autoclavului şi înlocuirea lui cu o ţeavă de fier cositorită de 1/2 ţol, în vederea eliberării unei cantităţi mai mari de vapori (fig. 2).

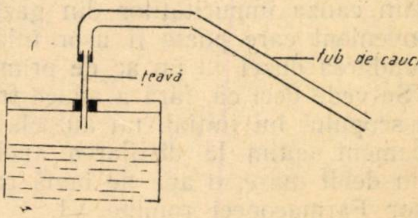


Fig. 2

După această ultimă modificare s-au obţinut 10 l apă distilată pe oră.

Cu toate transformările aduse, autoclavul continuă să fie folosit în acelaşi timp, atît pentru sterilizare, cît şi pentru distilarea apei, scoaterea aparatelor de control şi punerea lor la loc fiind destul de uşoară şi putînd fi executată repede.

Este ştiut că la distilarea apei, un rol important îl are sursa de căldură. În acest scop am folosit gazul îmbuteliat, pe care l-am ars cu ajutorul unei pipe mari şi cu sistem de reglare maximă (fig. 3), iar în timpul iernii, cînd aprovizionarea cu butelii de aragaz este mai dificilă, a fost întrebuinţat un aparat tip „arde-gaz“ foarte simplu, ieftin şi cu

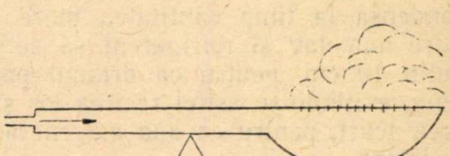


Fig. 3

randament ridicat, construit din resurse locale. El funcţionează prin cădere şi poate fi reglat cu ajutorul unui robinet, dînd o flacără albastră, cu mare putere calorică. Aparatul este compus din trei părţi : rezervorul, tubul de scurgere şi becul de ardere (fig. 4).

Aprinderea se face după sistemul lămpilor „Primus", iar flacăra transformă gazul lichid în vapori, care ţîşnesc cu presiune mare prin duza din partea de jos a becului. Valoarea acestui bec constă în faptul că între ţeava adductoare şi cea de ardere este o diferenţă mare de diametru, ceea

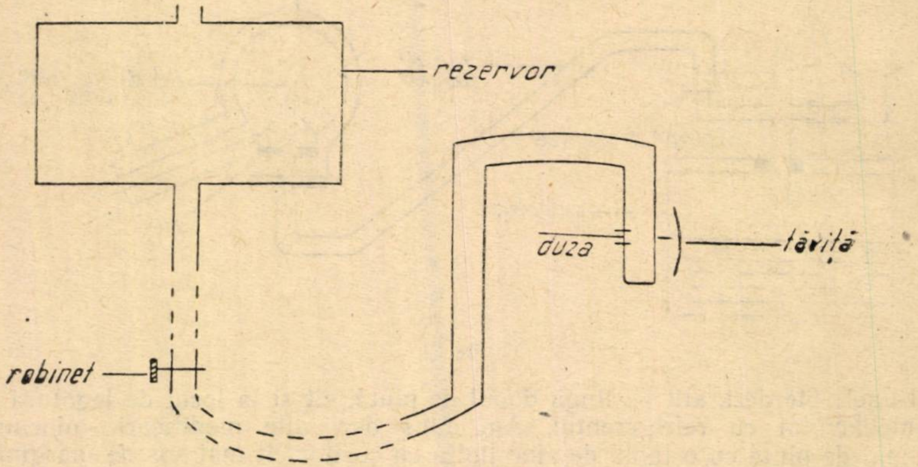


Fig. 4

ce duce la transformarea volumului mic a unui gaz într-un volum mare şi cu presiune ridicată. Singurul dezavantaj al acestui „arde-gaz" este acela că, din cauza impurităţilor din gaze, duza se înfundă din cînd în cînd, inconvenient care poate fi uşor înlăturat prin filtrarea gazului sau prin desfundarea duzei cu un ac de primus.

Se vede deci că, fără a aduce transformări mari care să-l facă impropriu scopului lui iniţial, un autoclav cu pereţii simpli poate fi folosit cu randament optim la distilarea apei, obţinîndu-se într-un timp scurt şi cu un debit mare, o apă de bună calitate, corespunzătoare tuturor prevederilor Farmacopeei romîne VI.

Menţionăm, de asemenea, că se poate folosi orice tip de refrigerent, cu condiţia să existe un curent puternic de apă comună care să poată condensa la timp cantitatea mare de vapori din autoclav, iar cuplarea între autoclav şi refrigerent să se facă printr-un tub de cauciuc de cel puţin 10 cm, pentru ca drumul parcurs de vapori să nu fie, nici prea lung, evitîndu-se astfel răcirea lor şi, deci, pierderile care ar surveni, nici prea scurt, pentru ca apa antrenată de vapori să nu treacă nedistilată în recipient.

Avantajele acestui sistem sînt următoarele :

— economie de aparatură ;

— economie de timp ;

— debit mare ;

— produsul obţinut este de bună calitate ;

— în orice unitate sanitară există un autoclav, care poate fi folosit în acest scop.

Subliniem totuşi că, din cauza introducerii apei comune în autoclav, pe pereţii lui se depun cu timpul săruri formînd o crustă (piatră), care se poate însă curăţa, acest inconvenient fiind destul de neînsemnat, faţă de avantajele mari pe care le oferă sistemul practicat de noi.

Articol intrat în redacţie în februarie 1956.

РЕЗЮМЕ

ПОЛУЧЕНИЕ ДИСТИЛЛИРОВАННОЙ ВОДЫ ПРИ ПОМОЩИ АВТОКЛАВА

А. Матей

Указывая на трудности, которые встречаются при приготовлении дистиллированной воды, связанные с отсутствием аппаратуры, безперебойной работы водопровода и другими неудобствами, автор излагает изменения, внесенные им в устройство автоклава с целью его использования для дистилляции воды.

В результате этих изменений и применения соответствующего источника тепла, наряду с использовнием автоклава для стерилизации инъекционных растворов, можно в короткий срок получать большое количество дистиллированной воды хорошего качества, которая соответствует всем требованиям фармакопеи.

RÉSUMÉ

LA PRÉPARATION DE L'EAU DISTILLÉE A L'AIDE DE L'AUTOCLAVE

A. Matei

En montrant certaines difficultés à la préparation de l'eau distillée, causées par un manque d'appareils, le courant de l'eau. etc., l'auteur présente un autoclave, modifié par lui, ayant le but de distiller l'eau.

Les transformations, ainsi que l'utilisation d'une source de chaleur adéquate, ont permis, non seulement d'utiliser l'autoclave pour stériliser les solutions injectables, mais aussi d'obtenir en peu de temps avec un grand débit une eau distillée de bonne qualité, correspondant à toutes les indications de la Pharmacopée.

SUMMARY

OBTAINING DISTILLED WATER BY MEANS OF THE AUTOCLAVE

A. Matei

After pointing out some difficulties encountered in the preparation of distilled water owing to lack of proper apparatus, of a continuous water flow, etc., the author presents the modifications made in an autoclave aiming at using it for distilling water.

The transformations in question as well as the utilisation of a corresponding heat source have permitted to obtain, besides the using of the autoclave for sterilising injectable solutions, also a large flow of distilled water of good quality within a short time, meeting ali the provisions of the pharmacopoeia.

ZUSAMMENFASSUNG

GEWINNUNG VON DESTILLIERTEM WASSER MIT HILFE DES AUTOKLAVEN

A. Matei

Nachdem der Verfasser einige Schwierigkeiten wie z. B. Fehlen von Apparatur, von dauernder Wasserzuführung u.a., denen er bei der Bereitung von destilliertem Wasser begegnet ist, zeigt, führt er die Änderungen an, die er an einem Autoklaven vorgenommen hat, um ihn zur Destillation des Wassers benützen zu können.

Die durchgeführten Änderungen wie auch die Verwendung einer entsprechenden Wärmequelle gestatteten es, ausser der Benützung des Autoklaven zur Sterilisation der Impfungslösungen, in kurzer Zeit und mit grosser Kapazität, destilliertes Wasser guter Qualität, das allen Vorschriften des Arzneibuches entspricht, zu erhalten.

ORGANIZARE FARMACEUTICA. SCHIMB DE EXPERIENŢĂ

Aspecte din munca farmaciilor sovietice

Farm. Olga Costin

În primăvara acestui an, petrecîndu-mi concediul în Uniunea Sovietică, am avut prilejul să iau legătura cu Direcţia generală farmaceutică (GAPU unional), Institutul de cercetări farmaceutice (ŢANII), Laboratorul central pentru controlul medicamentelor şi să vizitez cîteva farmacii din oraşele Moscova şi Chişinău.

Concomitent cu dezvoltarea întregii economii în U.R.S.S., se pot constata şi creşterea reţelei de unităţi farmaceutice, mărirea numărului de tehnicieni şi îmbunătăţirea continuă a deservirii populaţiei din mediul urban şi rural cu medicamente noi şi cu instrumentar medical de calitate.

Numai în ultimii 2 ani, în pămînturile desţelenite au fost înfiinţate 75 de farmacii moderne şi aproximativ 2 000 de puncte farmaceutice, unde, răspunzînd cu elan sarcinii patriotice, au plecat să lucreze cadre bine pregătite.

La toate aceste eforturi depuse de muncitorii farmacişti pentru progresul profesiei lor, Statul sovietic a răspuns cu măsuri de îmbunătăţire a condiţiilor de muncă şi de salarizare.

Astfel, programul de lucru fixat la 7 ore va fi redus în cursul anului 1957 la 6 ore, iar noua salarizare care a fost aplicată corpului medical şi celui farmaceutic cu începere de la 1 noiembrie 1955 prevede, pe lîngă mărirea salariului de bază, şi un spor de vechime pentru 5, 10 şi 25 de ani în cîmpul muncii.

În urma metodologiei elaborate de Institutul de cercetări farmaceutice şi a instrucţiunilor transmise de Direcţia generală farmaceutică, farmaciile se gospodăresc din ce în ce mai bine.

Ele ţin o legătură strînsă cu instituţiile curativo-profilactice situate în raionul respectiv şi informează permanent corpul medical asupra medicamentelor noi, ca şi asupra celor aflate în stocul farmaciei.

Organizarea interioară a farmaciei şi efectuarea controlului medicamentelor executate în farmacie produc o impresie deosebită. Atitudinea personalului din farmacii este plină de solicitudine faţă de bolnavi şi populaţie.

Farmaciile funcţionează cu program semipermanent, iar pentru urgenţele din timpul nopţii există farmacii de gardă.

Datorită bunei organizări interioare, farmaciile nu sînt aglomerate. Bolnavul este scutit de drumuri inutile şi de aşteptări repetate, deoarece după achitarea reţetei, aceasta rămîne la casă, împreună cu bonul achi-

tat, de unde este ridicată de şeful secţiei de producţie şi repartizată în camera asistenţilor (camera unde se execută reţetele).

De asemenea, în unele farmacii (printre care şi Farmacia nr. 132 din Moscova) s-a realizat ca 70% din totalul vînzării manuale să fie pregătit anticipat sub formă de diviziuni, ceea ce constituie un factor hotărîtor în eliminarea cozilor.

Majoritatea farmaciilor mari (de categoria I, a II-a şi a III-a) sînt împărţite în trei sau patru secţii, fiecare din acestea avînd un şef, care este şi responsabilul material al secţiei.

Secţiile sînt următoarele:

— vînzare manuală;

— tehnico-medicală şi instrumentar;

— producţie (receptură);

— depozit.

Fiecare secţie este dotată cu mobilierul, vesela şi ustensilele adecvate specificului muncii respective.

Unele farmacii sînt aprovizionate şi cu articole de cosmetică.

Munca este împărţită pe oameni, fiecare tehnician trebuind să lucreze prin rotaţie în toate secţiile, cu excepţia celei tehnico-medicale.

În secţia de vînzare manuală din oficină există o masă cu vitrină plasată orizontal, în care sînt expuse toate articolele, cu indicarea preţului. În spatele tehnicianului sînt aşezate dulapuri încuiate, în care se găsesc rezervele de medicamente. De o parte şi de alta a tehnicianului sînt dispuse două vertuşti combinate, fiecare din ele fiind prevăzută cu 72 de sertare mici, în care se păstrează tablete, fiole etc., şi cîteva poliţe destinate flacoanelor şi specialităţilor în ambalaje mai mari.

În oficină se găseşte şi o boxă-receptură, care, împreună cu camera asistenţilor, face parte din secţia producţie. În boxa-receptură sînt prevăzute două ghişee, unde se efectuează primirea, taxarea şi expedierea reţetelor magistrale.

În dreptul fiecărui ghişeu sînt afişate cu litere mari următoarele indicaţii:

„Reţetele magistrale preparate se păstrează în farmacie numai 3 zile";

„Sticlele aduse de public se primesc numai în stare de perfectă curăţenie".

„Păstraţi linişte".

În boxa-receptură se află o masă acoperită cu un cristal, sub care se găseşte un tabel cu preţurile de vînzare (taxă) ale celor mai uzuale droguri. Pe masă se află o vertuşcă cu patru panouri fixate vertical pe axa ei şi pe care sînt afişate următoarele tabele: doze maxime (adulţi şi copii), incompatibilităţi, reguli de preparare a soluţiilor injectabile şi alte fişe mai importante pentru tehnica preparării reţetelor. Alături de masă se află o vertuşcă mare, de circa 1,80 m înălţime, pe care sînt păstrate reţetele înainte de eliberarea lor.

În spatele recepturistului care lucrează în boxă se mai găsesc două dulapuri închise cu cheie. Acestea conţin specialităţile din grupa toxice şi stupefiante, care sînt eliberate publicului numai pe bază de reţetă. Tot aici sînt păstrate, pînă la eliberarea lor, şi reţetele magistrale care conţin substanţe toxice şi stupefiante.

Primirea, taxarea şi eliberarea reţetelor se poate efectua şezînd, tehnicianul avînd la dispoziţie un scaun rulant, care poate fi reglat la înălţimea dorită.

Din secţia producţie mai face parte şi camera asistenţilor (alăturată boxei-receptură), în care se execută reţetele.

Atît tehnicienii, cît şi personalul ajutător (laboranţii), sînt repartizaţi la masa asistenţilor în funcţie de forma medicamentului care urmează a fi efectuat.

Masa de lucru (masa asistenţilor) este în formă de potcoavă şi utilată corespunzător, pentru ca într-o parte să se poată executa soluţiile (cu sistemul de biurete şi micropipete), iar în cealaltă (prevăzută cu balanţă şi cu două vertuşti), formele medicamentoase solide şi semisolide, ca: prafuri, caşete, pilule, supozitoare, unguente etc.

Pe ambele laturi ale mesei, la dreapta şi la stînga, sînt aşezate vertuşti mari, introduse într-un fel de dulap (toc) prevăzut cu o uşă.

La mijlocul mesei stă controlorul, care este şi şeful secţiei de producţie.

El supraveghează toată activitatea desfăşurată la masa asistenţilor, făcînd în acelaşi timp, prin metoda rapidă de analiză, controlul organoleptic, fizic şi chimic. In acest scop, controlorul are la îndemînă o vertuşcă mică, înzestrată cu reactivii necesari.

In unele farmacii, apa distilată, după ce a fost supusă acţiunii unor becuri electrice bactericide, vine continuu şi direct la masa de lucru a asistenţilor, prin nişte ţevi de sticlă fixate lateral şi orizontal pe suporturi metalice.

In multe unităţi farmaceutice asemenea becuri bactericide au fost introduse şi în scop de protecţie a muncii, pentru sterilizarea aerului, meselor de lucru şi chiar a reţetelor primite de la bolnavi.

In spatele mesei de lucru sînt aşezate dulapuri, al căror interior este vopsit în alb, în care sînt ţinute borcanele cu rezerve de medicamente.

Substanţele stupefiante şi puternic toxice sînt păstrate în dulapul „Venena", care poartă deasupra uşii inscripţia „A" şi este denumit dulapul „A", iar medicamentele mai puţin toxice, în dulapul „Separanda", prevăzut deasupra uşii cu inscripţia „B" şi denumit dulapul „B".

Dulapurile „Venena" şi „Separanda" sînt prevăzute cu un bec roşu semnalizator, care se aprinde cînd uşa este deschisă.

Borcanele din dulapul „Venena" şi „Separanda" sînt dispuse după criteriul dozelor terapeutice şi maxime, cele mai toxice fiind aşezate mai sus. Etichetarea borcanelor şi substanţelor este următoarea: substanţele netoxice au vesela prevăzută cu o etichetă pe fond alb cu litere negre; cele de la „Separanda", puţin toxice, pe fond alb cu litere roşii şi cu cruce, iar cele puternic toxice din dulapul „Venena" au o etichetă pe fond negru cu litere albe, cu indicaţia dozei maxime, o cruce şi un „cap de mort".

Transvazarea şi umplerea borcanelor şi a flacoanelor de rezervă sînt efectuate de un tehnician, care trebuie să indice pe o etichetă lipită pe fundul borcanului iniţialele lui, alături de cele ale analistului care efectuează obligatoriu controlul chimic al substanţei transvazate; numai după aceste operaţii, borcanul sau flaconul poate fi aşezat pe raft.

In unele farmacii, cum este Farmacia nr. 49 din Moscova, există pentru fiecare substanță de rezervă cîte două borcane, în acest mod putîndu-se evita eventuala discontinuitate în efectuarea defecturii.

Controlul chimic calitativ și cantitativ este efectuat de analist la masa sau la cabinetul de analiză, care sînt dotate cu reactivii, utilajul și aparatura necesară și uneori chiar cu refractometru.

Intr-un colț al camerei asistenților se găsește o boxă pentru prepararea soluților injectabile. Vesela și ustensilele folosite în acest scop sînt în prealabil sterilizate, dar prepararea soluților se face sub nișă.

Pentru a se asigura condițiile aseptice necesare, se menține în interiorul boxei, timp de 5 minute, o soluție de formol 40% sau se aprinde, timp de 30 de minute, un bec electric bactericid.

Inaintea sterilizării lor, toate soluțiile injectabile sînt analizate calitativ și cantitativ, iar pentru a preîntîmpina orice posibilitate de eroare, se leagă de gîtul sticlei o mică placă metalică de aluminiu, avînd gravată denumirea și concentrația soluției de sterilizat. In cazul substanțelor toxice și stupefiante, se mai atașează o placă metalică pe care este gravată litera „A" sau „B", în funcție de gradul de toxicitate al soluției.

Farmaciile mai mari sînt prevăzute cu o încăpere specială în imediata apropiere a camerei de efectuare a rețetelor pentru spălarea, uscarea și sterilizarea sticlelor și a veselei.

Farmaciile cele mai mari posedă aparate mecanice pentru spălarea veselei și a ustensilelor. Operația de spălare se face sub presiune, folosindu-se un sistem de perii rulante de diferite dimensiuni. Tot în această cameră se află instalat și alambicul pentru prepararea apei distilate, care este analizată la fiecare șarjă.

Farmaciile sînt dotate cu un depozit pentru rezervele de medicamente. Acolo unde există secții cu răspundere materială proprie, depozitul capătă un caracter special, avînd un responsabil și fiind amenajat după toate normele tehnice, din punctul de vedere al spațiului și al condițiilor de conservare. Toate drogurile și plantele sînt păstrate în borcane de sticlă și ținute în dulapuri închise, vopsite în interior. In borcanele care conțin plante medicinale ușor alterabile se introduce cîte o sticluță cu cloroform. In depozit se țin fișe de evidență cantitativă a intrărilor și ieșirilor, separat de înregistrările secției de contabilitate proprie a farmaciei.

Unitățile farmaceutice sînt aprovizionate o dată pe lună, în conformitate cu planificarea respectivă. Cînd consumul crește sau vreun articol este omis din comandă, se întocmesc comenzi extraplan, care sînt executate în cadrul unui depozit amenajat special în acest scop.

Cel puțin de două ori pe lună se țin ședințe de analiză a muncii, în care sînt discutate problemele tehnice și economice legate de buna desfășurare a producției și a deservirii populației, precum și adresele-circulare și dispozițiile primite de la forurile superioare. Tot în aceste ședințe sînt prelucrate rapoartele de activitate ale fiecărui șef de secție din farmacie, care are răspundere materială individuală.

Un alt factor care contribuie la ridicarea nivelului tehnic și profesional îl constituie funcționarea regulată a unui curs de calificare, care se ține în fiecare unitate. Aceste cursuri au un program bine stabilit și sînt predate de tehnicieni din farmacia respectivă.

Colectivele tuturor farmaciilor sînt antrenate în întreceri socialiste, fie între secțiile aceleiași unități, fie între unități diferite. Rezultatele obținute sînt redate zilnic prin grafice.

Obiectivele întrecerilor socialiste sînt axate, în general, pe:

— o cît mai bună deservire a populației;
— realizarea planului, care se încadrează în planul de stat;
— ridicarea nivelului politic, profesional și ideologic;
— păstrarea în bune condiții a patrimoniului proprietății socialiste.

Întrecerile socialiste sînt urmărite de o comisie specială, recrutată din colectivul farmaciei și completată cu un delegat din afara unității.

Căutînd să adaptăm organizării unităților noastre cele mai bune metode folosite în farmaciile sovietice, vom contribui desigur la creșterea productivității muncii și la o cît mai corespunzătoare deservire cu medicamente a oamenilor muncii din patria noastră.

Articol intrat în redacție în iulie 1956.

АСПЕКТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СОВЕТСКИХ ФАРМАЦЕВТОВ

О. Костин

ASPECTS DU TRAVAIL DES PHARMACIES SOVIÉTIQUES

O. Costin

SOME ASPECTS IN THE WORK OF SOVIET CHEMISTS SHOPS

O. Costin

EINDRÜCKE ÜBER DIE TÄTIGKEIT DER APOTHEKEN IN DER SOWJETUNION

O. Costin

O scurtă vizită la farmaciștii bulgari *

Farm. Elena Aiteanu, farm. Graziella Baicu

Despre R.P. Bulgaria și ceea ce a realizat harnicul și neobositul popor bulgar în scurtul timp de la eliberare și pînă în prezent s-a scris și se vor scrie multe, totuși prea puțin pentru a putea cuprinde cu mintea realitatea impresionantă a acestor înfăptuiri.

Cei care au avut ocazia să viziteze această țară se reîntorc plini de entuziasm, aducînd cu ei aceeași bogăție de impresii și de sentimente de binemeritată admirație.

Într-adevăr, așa cum au remarcat-o și alții, se pare că legea vieții în Bulgaria este construcția; pretutindeni, de-a lungul și de-a latul

---

* Lucrare comunicată la Societatea științelor medicale, Secția farmacie, Filiala București.

acestei țări mici, te întîmpină șantiere întregi, clădiri în roșu, schelărie sau stive de cărămizi.

Ca într-un film se desfășoară imaginile din Sofia în plină reconstrucție, cu bulevarde largi, pavate cu mozaic strălucind de curățenie și cu mărețele ei clădiri din piatră albă, mărturie a muncii fără răgaz a acestui popor vrednic și ordonat; ...apoi, Uzinele metalurgice „Lenin" din orășelul Dimitrovo, situat în apropiere de Sofia, unde a fost turnat primul oțel bulgăresc; „lacul artificial susținut de barajul Studena; ...localitatea Stanke Dimitrof cu vestitele antrepozite de tutun; ...impunătorul nod hidroenergetic „Stalin", a cărui construcție strunește bogatele ape ale rîului Iskăr, transformîndu-le într-un ajutor prețios al economiei naționale, construcție dată în exploatare în cinstea zilei de 9 septembrie 1956; ...tradiționalul tîrg internațional de mostre de la Plovdiv (al 17-lea pînă în prezent) la care, în acest an, și-au expus mărfurile 27 de țări și 366 de firme capitaliste; ...mănăstirea Boiana din munții Witoscha, datînd din evul mediu; ...localitatea balneară Momin Prohod, bogată în ape minerale utilizate cu succes în boli de inimă, astm și reumatism, și care au la izvor o temperatură de 62^0; ...mănăstirea Rila, cea mai mare din Peninsula Balcanică, construită în 1335 în mijlocul masivului Rila din munții Rodope, între zidurile căreia s-au păstrat în timpul dominației turcești numeroase documente și opere de artă.

Aceasta este doar o înșiruire cu totul sumară a locurilor vizitate de delegația oamenilor de știință din țara noastră, alcătuită din profesori universitari, medici, farmaciști, ingineri, istorici, biologi etc., în cele 4 zile de peregrinări prin meleagurile pitorești ale Bulgariei, cu peisaje de o sălbatecă frumusețe.

Este de la sine înțeles că celelalte 2 zile, consacrate stabilirii, pe ramuri de specialitate, a legăturilor științifico-profesionale cu colegii bulgari, au fost mult prea scurte pentru a afla tot ce am fi vrut, pentru a ne fi putut împărtăși pe larg din metodele, organizarea, realizările și perspectivele sectorului farmaceutic din cele două țări prietene.

Primul nostru drum, în acest scop, a fost la Administrația centrală a farmaciilor din Sofia [1], unde șeful Administrației [2], farm. C. Bojanof, absolvent al Facultății de farmacie din București, ne-a stat la dispoziție cu toată solicitudinea, pentru a ne furniza o serie de informații, în special cu privire la aspectele organizatorice ale sectorului farmaceutic din Bulgaria.

Astfel, am aflat că în cadrul Ministerului Sănătății din Bulgaria funcționează atît Direcția industriei de medicamente, cît și Administrația centrală a farmaciilor.

Această Administrație centrală funcționează ca for de concepție și de studii, cu rolul de a îndruma, coordona și controla, din punct de vedere metodologic, tehnic, organizatoric și economic, activitatea tuturor unităților în subordine (contoar farmaceutic, laboratoare de control analitic, laboratoare galenice, baze județene, farmacii, puncte farmaceutice).

Pentru a corespunde sarcinilor care îi revin, Administrația centrală a farmacilor are următoarea structură:

— *Director,* care face parte din conducerea Ministerului Sănătății;

---

1 Direcția generală farmaceutică.

2 Directorul general.

— *Director adjunct,* căruia îi revine coordonarea aspectului tehnic al problemei economico-farmaceutice ;

— *Juristconsult* ;

— *Serviciul organizare și control,* compus dintr-un farmacist-șef și șase farmaciști care inspectează toată țara ;

— *Serviciul planificării,* alcătuit din trei farmaciști și trei economiști ; în cadrul acestui serviciu funcționează și Secția muncă și salarii ;

— *Serviciul comercial și producție,* care încheie contractele generale și coordonează activitatea de aprovizionare-desfacere a întregului sector, iar cu începere din 1956 organizează acțiunea de popularizare a medicamentelor ; de acest serviciu depind și laboratoarele galenice ;

— *Serviciul contabilității și financiar,* în cadrul căruia funcționează și controlul financiar, compus din șase revizori care inspectează județele ;

— *Serviciul de cadre,* condus de un farmacist, care rezolvă aspectele metodologice ale acestei probleme.

— *Serviciul administrativ,* în cadrul căruia există și un farmacist special desemnat pentru problema construcțiilor și a amenajărilor de unități farmaceutice.

Administrația centrală a farmaciilor este alcătuită din 82 de persoane, dintre care majoritatea sînt farmaciști recrutați, pe cît posibil, din elemente care s-au afirmat în muncă, dovedind o bună pregătire profesională.

Accentuăm că Administrația centrală a farmaciilor este degrevată de rezolvarea aspectelor curente ale problemelor economice, ei revenindu-i, așa cum am mai arătat, studierea și elaborarea metodologiei de plan, verificarea planului centralizat, precum și urmărirea executării operative a acțiunii de aprovizionare-desfacere cu medicamente și instrumentar medical.

Rezolvarea operativă a problemelor economice (centralizarea planului de medicamente, aprovizionarea depozitelor județene cu medicamente de import, precum și încheierea contractelor locale pentru aprovizionarea acestora cu medicamente indigene, livrarea medicamentelor către alte ministere și unități sanitare republicane etc.) revine Contoarului farmaceutic [1].

La nivelul tuturor județelor sînt organizate bazele județene [2] și laboratoarele galenice, iar în cinci din județele mai mari, laboratoarele de control.

Bazele județene sînt conduse de un farmacist-șef și au rolul de a îndruma și controla farmaciile publice, precum și sarcina aprovizionării tuturor unităților farmaceutice din județul respectiv.

În afară de *depozit,* baza județeană mai cuprinde următoarele secții : *organizare și control* (doi-trei farmaciști inspectori, în funcție de mărimea județului), *planificare* (unul-doi economiști), *contabilitate, cadre* (una-două persoane), precum și un *juristconsult.*

Prepararea produselor galenice revine în exclusivitate celor 11 laboratoare existente, farmacistul fiind nevoit numai în cazuri extreme să efectueze în farmacie vreun produs galenic.

---

[1] Baza centrală „Centrofarm".

[2] Oficiul farmaceutic regional „Centrofarm".

În felul acesta, problema elaborării în farmacie a formelor galenice a fost fericit rezolvată, farmaciştii din unităţi fiind astfel scutiţi de operaţiile pretenţioase şi adeseori de lungă durată impuse de efectuarea acestor medicamente. Mai mult, laboratoarele galenice prepară şi furnizează farmaciilor forme condiţionate şi chiar prescripţii magistrale uniformizate (tipizate).

Cele cinci laboratoare de control existente desfăşoară o activitate susţinută, întrucît calităţii medicamentului i se acordă o deosebită atenţie. Astfel, pe lîngă prelevarea probelor din unităţile farmaceutice, în vederea executării unui control calitativ şi cantitativ, aceste laboratoare îndrumă şi verifică activitatea desfăşurată la mesele de analiză din farmacii, care sînt obligate să efectueze zilnic controlul analitic la circa 10% din reţetele elaborate.

Reţeaua de unităţi farmaceutice este alcătuită din: farmacii publice, farmacii de spital şi puncte farmaceutice.

Este de remarcat că în Bulgaria existau încă înainte de naţionalizarea farmaciilor (1949), 100 de farmacii care aparţineau statului.

Aceste unităţi fuseseră trecute în patrimoniul statului în 1877 şi erau administrate de primării, cărora li se depuneau şi încasările realizate.

În prezent, în Bulgaria funcţionează 600 de farmacii publice de stat, repartizate astfel: 300 în mediul urban, 300 în mediul rural.

În ce priveşte farmaciile de spital, este interesant de arătat că în Bulgaria nu există spital fără farmacie, iar acolo unde se creează unităţi sanitare noi, farmaciile sînt amenajate la scurt timp după aceasta.

Punctele farmaceutice sînt de trei categorii:

— 300 de puncte farmaceutice conduse de un cadru mediu farmaceutic care, în afară de vînzarea manuală, are şi dreptul de a executa reţete şi de a manipula produse toxice şi stupefiante;

— 1 200 de puncte farmaceutice în cadrul dispensarelor rurale, conduse de medici şi felceri, cărora li se acordă un beneficiu de 10% din încasările realizate;

— 100 de puncte farmaceutice (în curs de desfiinţare) în cadrul cooperativelor săteşti, conduse de gestionarii acestor cooperative, care, de asemenea, încasează un beneficiu de 10%.

Pentru ultimele două categorii de puncte există trei tipuri de baremuri, care sînt diferenţiate în funcţie de pregătirea persoanei care le conduce: medici, felceri sau gestionari de cooperative. Baremul punctelor conduse de medici cuprinde o nomenclatură largă de specialităţi, fiind prevăzute — printre altele — antibiotice şi stupefiante condiţionate.

Vorbind despre situaţia cadrelor farmaceutice, farm. C. Bojanof ne-a arătat că, datorită inexistenţei, pînă în 1943, a unei facultăţi de farmacie proprie, numărul farmaciştilor cu studii superioare (1 000) este mult mai mic decît al cadrelor medii farmaceutice (3 000).

Deşi în ultimul timp s-a înregistrat o îmbunătăţire în repartizarea cadrelor în reţea, în prezent mai există totuşi, pe de o parte, un disponibil de farmacişti neîncadraţi la Sofia, iar pe de alta, o carenţă în mediul rural.

Prin măsurile care s-au luat însă — de numire prin concurs a farmaciştilor în oraşele mai mari —, ca şi prin aplicarea sistemului de recrutare a cadrelor pe judeţe (pentru Facultatea de farmacie şi pentru

şcolile medii farmaceutice) în funcţie de nevoile reale şi imediate ale judeţului respectiv, se pare că în 1958 problema distribuirii cadrelor şi a acoperirii necesităţilor terenului va fi rezolvată.

În ce priveşte salarizarea farmaciştilor, merită subliniat că, pentru stimularea cadrelor care lucrează în mediul rural, se acordă acestora un spor de 20% din salariul ce li se cuvine, iar celor care muncesc în zonele de frontieră, încă 20%.

Pentru gărzile prestate noaptea şi în zilele de sărbătoare, Administraţia centrală a farmaciilor recomandă, în general, acordarea în compensaţie a orelor libere.

Acolo unde acest lucru nu este posibil (în special în mediul rural şi în toate unităţile cu număr redus de cadre), gărzile sînt plătite, calculul efectuîndu-se în raport cu salariul minim de bază al farmaciştilor.

Sistemul premial aplicat în unităţile farmaceutice economice are la bază realizarea planului pe grupe de produse, fiind asemănător celui din ţara noastră, cu deosebirea că salariaţii Administraţiei centrale a farmaciilor (chiar şi tehnicienii) nu beneficiază de acest sistem premial.

Din punct de vedere al programului de funcţionare al farmaciilor, acestea sînt împărţite în semipermanente şi farmacii cu program obişnuit; cele permanente dovedindu-se inutile, au fost desfiinţate.

Farmaciştii lucrează 8 ore pe zi (în prezent făcîndu-se demersuri pentru reducerea programului), iar sîmbăta se lucrează numai 6 ore.

Pe lîngă interesantele informaţii culese, discuţiile purtate cu şeful Administraţiei centrale a farmaciilor ne-au impresionat, atît prin aflarea realizărilor obţinute de munca neobosită a farmaciştilor bulgari, cît şi prin sinceritatea cu care se recunoşteau greşelile care mai persistă încă în sectorul farmaceutic din Bulgaria: defecţiuni în metodologia şi executarea planificării, în repartizarea sarcinilor de plan pe unităţi, în practica şi tehnica profesională, în modul cum se asigură farmaciştilor condiţii de trai în unele comune rurale etc.

Am plecat de la Administraţia centrală a farmaciilor împreună cu farm. Stanef, directorul Laboratorului central de control al medicamentului, de asemenea absolvent al Facultăţii de farmacie din Bucureşti, pentru a vizita cîteva farmacii din Sofia [1].

Ne-am oprit pentru mai mult timp la două unităţi mai mari, şi anume: Farmacia nr. 8 şi nr. 32. [2]

Din primul moment ne-au frapat vitrinele simple, cu o linie de eleganţă sobră, prevăzute cu dispozitive de cristal şi iluminate cu neon. Am observat acest gen de vitrine la aproape toate farmaciile pe care le-am văzut, ele fiind realizate în cadrul acţiunii de reconstrucţie şi de amenajare a unităţilor, pentru care Administraţia centrală a farmaciilor dispune de fonduri special planificate.

Atît vitrinele, cît şi întregul mobilier din farmacii, sînt confecţionate după prototipuri concepute de un colectiv de tehnicieni, ele fiind executate în atelierele proprii ale Ministerului Sănătăţii, conform unei planificări bine dirijate în funcţie de necesităţile imediate.

---

1 Nu se vor mai da amănunte în ce priveşte organizarea şi funcţionarea farmaciilor, întrucît un asemenea material a fost publicat în revista „Farmacia", nr. 3, din 1955.

2 Pentru obţinerea informaţiilor privind organizarea şi funcţionarea farmaciilor ne-a stat la dispoziţie cu deosebită bunăvoinţă farmacista Teneva de la Farmacia nr. 8, Sofia.

Farmaciile sînt suficient de spaţioase, oficina are un interior luminos, simplu dar cochet, amenajat cu un colţ pentru publicul care aşteaptă executarea reţetelor.

Primirea şi taxarea reţetelor se efectuează la un ghişeu special, care răspunde într-o cameră separată de aceea unde se execută reţetele.

Este de remarcat că prescrierea reţetelor se face numai pe blanchete tip, care obligatoriu trebuie să cuprindă numele şi adresa bolnavului (fără indicarea diagnosticului), farmacistul avînd dreptul să refuze reţetele prezentate nereglementar.

Fig. 1

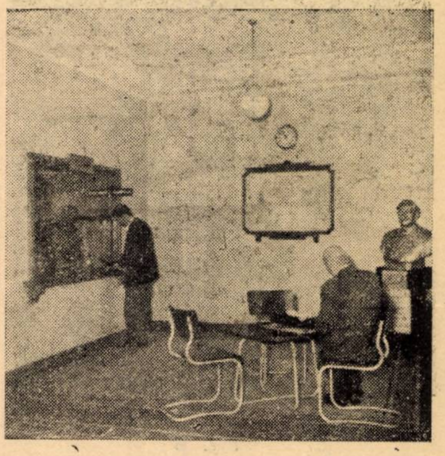


Fig. 2

În cazul medicamentelor supuse unui regim special (serpasil, dihidrocortizon, teramicină, streptomicină, acid glutamic etc.), prescrierea o face o comisie formată din trei specialişti. Aceştia întocmesc un protocol care cuprinde numele medicului, numele, adresa şi diagnosticul bolnavului, tratamentul aplicat pînă la acea dată şi care s-a dovedit ineficace, impunînd recomandarea produsului respectiv.

Reţetele executate în farmacie sînt copiate obligatoriu pe o blanchetă tip, care se înmînează bolnavului, cele originale fiind păstrate în unitate timp de 3 ani.

În registrul de reţete se notează numai numărul reţetei şi preţul (existînd coloane separate pentru preţul reţetelor magistrale, pentru specialităţi şi pentru total).

Camera de receptură este luminoasă, fiind amenajată cu un mobilier tip, destul de complicat, dar prevăzut cu toate accesoriile şi dispozitivele necesare obţinerii unei cît mai bune raţionalizări a muncii şi înlăturării, pe cît posibil, a eforturilor fizice şi deplasărilor inutile.

În general, farmaciile mai dispun de o cameră spaţioasă pentru materiale, dotată cu rafturi încăpătoare, o cameră-birou pentru farmacistul-şef şi alta pentru farmacistul-adjunct, laborator, spaţiu pentru depozitarea arhivei, garderobă, cameră cu duşuri pentru salariaţi.

Împărţirea şi organizarea raţională a spaţiului de muncă într-o serie de farmacii a fost posibilă datorită înţelegerii existente între Sfatul

popular și Administrația centrală a farmaciilor, și anume: dacă se proiectează o construcție nouă, în planul arhitectonic al viitorului imobil se prevede — dacă este cazul — și spațiul necesar pentru amenajarea unei unități farmaceutice corespunzătoare cerințelor reale și volumului de muncă respectiv.

În cea de a doua zi destinată schimbului de experiență profesională am avut drept obiective: legătura cu exponenții Societății de științe farmaceutice, ai Facultății de farmacie și ai revistei „Farmacia".

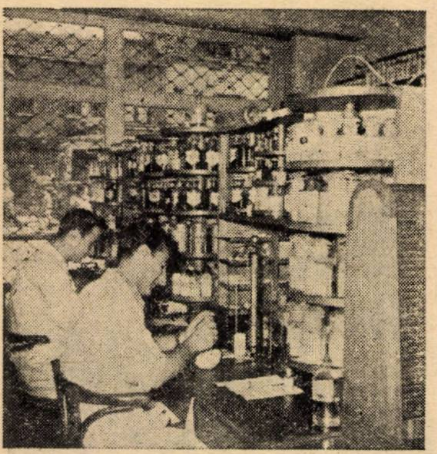


Fig. 3

Discutînd cu prof. A. Bojcinof, titularul Catedrei de farmacognozie de la Facultatea de farmacie din Sofia și președintele Societății de științe farmaceutice, am aflat că în Bulgaria există cinci societăți independente:

— Societatea de medicină internă;
— Societatea de pediatrie;
— Societatea de chirurgie, oncologie și ftiziologie;
— Societatea de farmacie;
— Societatea de stomatologie.

Fiecare societate are cîte un reprezentant în Comitetul pentru științele medicale din cadrul Sfatului medical științific al Ministerului Sănătății.

Societatea de farmacie este condusă de un birou format din președinte, vicepreședinte și secretar.

În afară de Secția din Sofia, Societatea de farmacie are 15 filiale în provincie, iar acolo unde sînt mai puțin de zece membri, funcționează cercuri farmaceutice.

Filialele raportează trimestrial Societății de farmacie, pe formulare tip, activitatea depusă.

Toți farmaciștii cu studii superioare sînt membri de drept ai Societății științelor farmaceutice; în ce privește cadrele medii, ele pot fi admise la cerere, fără însă a avea drept de vot și fără a fi eligibile.

În planul tematic general al Societății sînt prevăzute următoarele obiective:

1. Filialele sînt obligate să organizeze și să conducă cursuri de reîmprospătare a cunoștințelor pentru cadrele medii. Aceste cursuri sînt anuale, au un program bine stabilit și o durată de 3 luni. Lectorii sînt recrutați dintre farmaciștii din cadrul filialei. Pe toată durata cursurilor elevii nu sînt scoși din producție.

2. În decursul unui semestru, fiecare filială are sarcina de a prezenta în fața membrilor ei 5—8 conferințe.

Obișnuit, aceste conferințe sînt alcătuite din referate generale, tratînd problemele actuale ale farmaciei și medicamentului.

Materialul documentar de care dispun filialele pentru redactarea conferințelor este insuficient, în general datorită lipsei de publicații de specialitate.

Dintre lucrările originale mai importante tipărite în ultimul timp, menţionăm editarea unui dicţionar medico-farmaceutic, a unei lucrări despre plante medicinale şi, în prezent, elaborarea unui codex practic pentru toate disciplinele farmaceutice, care urmează să apară în 1957. La redactarea acestui codex participă cele mai de seamă personalităţi ale ştiinţei şi practicii farmaceutice din Bulgaria, ca :

prof. T. Trendafilof (pentru farmacie galenică) ;
prof. D. Dalef (pentru chimie farmaceutică) ;
prof. A. Bojcinof (pentru farmacognozie) ;
prof. B. Slafcof (pentru igienă şi terapeutică) ;
farm. C. Bojanof (pentru organizare farmaceutică) ;
farm. V. Novacicof (pentru organizare farmaceutică).

3. Filialele sînt obligate ca de trei ori pe an să discute, în cadrul şedinţelor pe care le organizează, problemele de practică farmaceutică specifice regiunii respective (incompatibilităţi, erori de prescriere şi de executarea reţetelor, organizarea farmaceutică etc.).

4. O altă sarcină o constituie adunarea datelor statistice privind medicina populară şi formele farmaceutice utilizate.

În afara obiectivelor enunţate prin tematică, Societatea de farmacie are şi alte preocupări, menite să ridice nivelul tehnic şi profesional al farmaciştilor, şi care au dus la o serie de realizări.

Astfel, s-a reuşit ca în cadrul fiecărei filiale să existe cîte un corespondent pentru ziarul Sindicatului sanitar, „Zdraven Front“ (Frontul sanitar), care trimite materiale informative privind realizările şi greutăţile sectorului farmaceutic din regiunea respectivă.

De asemenea, în ultimul timp au fost organizate trei conferinţe regionale la care au participat reprezentanţi ai conducerii Societăţii şi ai Administraţiei centrale a farmaciilor, în cadrul cărora au fost dezbătute problemele profesionale actuale.

Cu sprijinul Societăţii de farmacie au fost organizate, în 1955 şi 1956, cîte un curs de specializare a farmaciştilor, cu o durată de 4 luni, primul curs fiind destinat organizatorilor farmaceutici.

Deşi mai are unele greutăţi pe care luptă să le învingă, Societatea de farmacie, a înregistrat totuşi o serie de realizări importante evidenţiindu-se în această activitate în special filialele din oraşele : Plovdiv, Tîrnova, Russe şi Stalin.

În ceea ce priveşte programul de viitor al Societăţii de farmacie, este prevăzută organizarea unei conferinţe naţionale, avînd ca obiectiv dezbaterea situaţiei actuale şi perspectivele dezvoltării farmaciei bulgare.

Pentru pregătirea temeinică a acestei conferinţe naţionale, obiectivul menţionat constituie în prezent materialul de bază care se prelucrează şi se dezbate în filialele Societăţii.

În cadrul programului de viitor se prevede şi organizarea unei conferinţe comune a medicilor şi farmaciştilor, care va avea ca scop discutarea medicamentelor noi, uniformizarea unor prescripţii medicale şi înlăturarea formulărilor pentru medicamente care nu se găsesc.

Informaţiile în legătură cu Facultatea de farmacie din Bulgaria ne-au fost furnizate de prof. N. Carabaşef, decanul Facultăţii şi titularul Catedrei de fizică medicală, dar mai ales de prof. T. Trendafilof, şeful

Catedrei de farmacie galenică şi unul dintre absolvenţii Facultăţii de farmacie din Bucureşti.

Invăţămîntul farmaceutic universitar din Bulgaria a luat fiinţă abia în 1943, ca a cincia secţie a Facultăţii de ştiinţe (alături de Secţiile: botanică şi biologie, matematici, fizică, chimie).

Pînă la acea dată, bulgarii erau obligaţi să frecventeze diferite facultăţi de farmacie din străinătate, ca: Zagreb, Belgrad, Bucureşti, Budapesta, Viena, Berlin, Strassbourg, Praga etc.

Primii profesori ai tînărului învăţămînt farmaceutic universitar din Bulgaria au fost: A. Bojcinof, T. Trendafilof şi D. Danef.

Această secţie de farmacie a fost transformată în Facultate în 1951, trecînd în cadrul Institutului superior de medicină.

Cursurile Facultăţii de farmacie au o durată de 4½ ani (9 semestre), după care absolventul depune examenul de stat.

Programa analitică cuprinde 25 de discipline obligatorii, dintre care trei sînt de bază (farmacia galenică, chimia farmaceutică şi farmacognozia, la care există cursuri tipărite) şi 7—8 facultative.

Ca discipline facultative menţionăm: limbile străine, incompatibilităţile farmaceutice, noutăţi din chimia farmaceutică. Studenţii înscrişi la disciplinele facultative sînt obligaţi să depună examen.

Facultatea de farmacie din Bulgaria pregăteşte un singur tip de farmacist.

Există, totuşi, o profilare mai accentuată spre farmacia galenică. In acest scop, în anul III de facultate se face un stagiu de practică la tehnologia formelor medicamentoase, iar în anul IV, un stagiu de practică la tehnologia preparatelor galenice.

După anul IV — între 15 septembrie şi 15 ianuarie (timp de 18 săptămîni) — stagiile de practică se efectuează în industrie, în farmacie şi în laboratorul de control, studentul fiind orientat spre oarecare specializare.

Absolvenţii facultăţii sînt repartizaţi la viitorul loc de muncă de o comisie interdepartamentală, ei fiind obligaţi să efectueze un stagiu de 3 ani în provincie (în special în mediul rural), după care au dreptul să se prezinte la concursul de intrare în oraşele mari.

Primii trei clasificaţi pot să aleagă din locurile declarate vacante (în afară de Sofia, unde nu se poate intra decît pe bază de concurs), iar ceilalţi absolvenţi sînt puşi la dispoziţia judeţelor care au posturi libere.

Anul acesta, Facultatea de farmacie a scos 86 de absolvenţi şi relevăm că studenţii farmacişti au reuşit să depăşească cu mult la învăţătură pe colegii lor medici, clasificîndu-se primii în Institutul superior de medicină.

Ultimul obiectiv al vizitei noastre a fost convorbirea cu farm. dr. N. Stoianof, redactorul responsabil al revistei „Farmacia" şi directorul adjunct al Institutului de cercetări farmaceutice, cu scopul de a obţine cîteva date în legătură cu publicaţia de specialitate bulgară.

In Bulgaria, prima revistă de farmacie a apărut în 1899, iar de la acea dată şi pînă în prezent a continuat să apară, cu foarte mici întreruperi.

Merită subliniat faptul că în perioada 1920—1943 au existat concomitent două reviste: a Colegiului farmaceutic şi a farmaciştilor salariaţi, între care exista o luptă de opinii.

În ultimii ani, revista a apărut sub denumirea „Novo aptecinoe delo“ (Noua organizare farmaceutică), iar din 1951, ea se editează sub denumirea de „Farmacia“, făcînd parte din cele șase reviste de specialitate tipărite de Editura medicală a Ministerului Sănătății.

Revista conține 48 de pagini și apare în șase numere pe an, într-un tiraj de 1 250 de exemplare.

Se speră că, în urma demersurilor întreprinse, se va obține aprobarea ca începînd de la 1 ianuarie 1957, revista să apară lunar.

Colegiul de redacție este alcătuit din reprezentanți ai corpului didactic al Facultății de farmacie, cercetători ai Institutului, conducerea Administrației centrale a farmaciilor, reprezentanți ai Industriei de medicamente, farmaciști practicieni și un medic.

Colegiul de redacție nu include un reprezentant al cadrelor medii farmaceutice, cadrele medii sanitare avînd o revistă proprie.

În conținutul revistei predomină lucrări de cercetare științifică, de organizare și metodologie și mai puțin cele care reflectă aspecte din viața unităților farmaceutice.

Fiecare număr rezervă cîteva pagini pentru referate și recenzii din revistele străine.

Materialele care reprezintă lucrări originale se obțin în baza unei planificări anuale, urmărindu-se îndeaproape primirea lor, conform termenelor fixate.

În ce privește difuzarea revistei peste hotare, schimbul cu publicațiile de specialitate străine este abia la început, ea fiind trimisă în prezent într-un număr restrîns și numai în țările de democrație populară.

Am profitat de această împrejurare pentru a sublinia necesitatea intensificării schimbului de experiență — sporadic pînă în prezent — prin paginile revistelor de farmacie bulgare și romîne.

Colegii bulgari au primit cu multă bucurie această propunere și, pentru început, ni s-au promis cîteva articole care să reflecte activitatea profesională și rezultatele obținute în problemele de cercetare științifică.

Am părăsit pe colegii noștri farmaciști bulgari cu mult regret, dar cu sentimentul puternic și cu convingerea comună că ne vom revedea curînd, la ei în țară sau la noi, în cît mai numeroase schimburi de experiență, din care să ne însușim și să învățăm tot ceea ce este nou și poate contribui la mersul înainte al profesiei noastre.

Articol intrat în redacție în septembrie 1956.

В ГОСТЯХ У БОЛГАРСКИХ ФАРМАЦЕВТОВ

Е. Айтяну, Г. Байку

UNE COURTE VISITE RENDUE CHEZ LES PHARMACIENS BULGARES

E. Aiteanu, G. Baicu

A SHORT VISIT TO BULGARIAN CHEMISTS' SHOPS

E. Aiteanu, G. Baicu

EIN KURZER BESUCH BEI DEN BULGARISCHEN APOTHEKERN

E. Aiteanu, G. Baicu

Considerații asupra unor farmacopee apărute în ultimii ani

Conf. E. Pușcaru, farm. dr. L. Coniver, farm. dr. H. Varcovici

În concepția tuturor țărilor, Farmacopeea constituie îndreptarul de bază, care stabilește și oficializează normele de calitate a substanțelor medicamentoase uzuale și de preparare a formelor galenice.

Farmacopeea înscrie, de fapt, în paginile ei un anumit stadiu de evoluție a științelor medicale și farmaceutice, o etapă de progres a terapeuticii.

Deoarece, începînd cu secolul al XX-lea, industria de medicamente trece pe plan mondial printr-o dezvoltare rapidă și continuă, revizuirea periodică a edițiilor diverselor farmacopee, pentru a le pune de acord și a exprima noile cuceriri ale științei și tehnologiei medicamentelor, a devenit o necesitate de care trebuie ținut seama cu toată atenția.

În acest sens, în intervalul de la o ediție la alta, apar sau ar trebui să apară suplimente ale farmacopeei, care să completeze lipsurile ultimei ediții și să prezinte anumite aspecte ale viitoarei ediții.

Aruncînd o privire de ansamblu asupra cîtorva farmacopee apărute în ultimii ani și pe care le vom examina în acest articol, se poate constata că farmacopeea modernă s-a rupt de tradiționalism, reflectînd un conținut nou.

Edițiile recente sînt o expresie a progreselor tehnicii și științelor pozitive care stau la baza farmaciei și terapeuticii.

Iată de ce comisiile de redactare ale farmacopeelor, pe lîngă o temeinică documentare, trebuie să aibă și o orientare justă, integrată în actualitate, care să țină seama atît de anumite realități, cît și de noile cuceriri ale științelor medicale și farmaceutice.

În cuprinsul acestui articol vom prezenta și analiza particularitățile Farmacopeei Japoneze (ediția a VI-a, 1951), Suplimentul Farmacopeei U.R.S.S. (ediția 1952), Farmacopeei Britanice (ediția a VIII-a, 1953), Farmacopeei Cehoslovace (ediția a II-a, 1954) și ale Farmacopeei S.U.A. (ediția a XV-a, 1955).

De asemenea, vom face cîteva succinte considerații asupra Farmacopeei Ungare (ediția a V-a, 1954) și Farmacopeei Romîne (ediția a VII-a, 1956), care vor fi examinate pe larg într-unul din numerele viitoare ale revistei *Farmacia*.

Farmacopeea Japoneză (ediția a VI-a, 1951), apărută în 1952 și în limba engleză, este alcătuită după normele ediției a XIV-a a Farmacopeei

S.U.A. De asemenea, multe date și, în special, metodele de analiză, sînt adaptate după indicațiile Farmacopeei Internaționale (volumul I).

Suplimentul Farmacopeei Sovietice din 1952 este un adaos prețios al ediției a VIII-a din 1948. Acest supliment cuprinde o serie de substanțe noi (antibiotice, hormoni etc.) și diverse metode biologice de control al medicamentelor.

Materialul, constituit din 82 de articole noi și două metode biologice moderne, reprezintă, cum se arată în prefață, „continuarea logică și oficială a ediției a VIII-a".

Suplimentul conține un număr de medicamente noi, intrate în terapeutică în ultimul timp, și anume: acid p. aminosalicilic, adonisid, aminarsol, bigumal, bitiurol, cornusol, citisină, dietilstilbestrol, digitozid injectabil, erisid injectabil, etilcafeină, metiltestosteron, fenadon, progesteron, proserină (prostigmin), sulcimid, ca și o serie de comprimate din substanțele de mai sus.

Volumul mai cuprinde controlul biologic al penicilinei, controlul biologic al produselor de valeriană și un tabel cu doze maxime pentru copii, privind 55 de produse folosite curent în terapeutică.

Ceea ce caracterizează Suplimentul sovietic este claritatea expunerii și exactitatea datelor prezentate.

Farmacopeea Britanică ediția a VIII-a, apărută în 1953, la 5 ani după apariția ediției a VII-a, este alcătuită dintr-un volum conținînd 894 de pagini.

La redactarea ei au lucrat zece comisii, fiecare avînd cîte trei-patru subcomisii de anumite specialități.

Materialul cuprinde o parte introductivă cu generalități și metode generale de analiză, apoi monografii și tabele.

Farmacopeea Cehoslovacă ediția a II-a a apărut în 1954, la 7 ani după prima ediție a Farmacopeei Republicii Cehoslovace.

Pînă la constituirea, în 1919, a statului independent cehoslovac, în această țară erau folosite farmacopeele austriace, care au rămas în vigoare pînă în 1947, materialul pregătit de Comisia Farmacopeei Cehoslovace nemaiputînd fi publicat în perioada cînd Cehoslovacia își pierduse vremelnic independența, devenind protectorat german.

În intervalul dintre 1947 și 1954, Comisia Farmacopeei Cehoslovace a redactat două suplimente la ediția I.

Farmacopeea Cehoslovacă este cuprinsă într-un volum de 1 182 de pagini și alcătuită din trei părți: norme generale, monografii și diverse tabele.

În introducere se face un amplu istoric al apariției primelor acte oficiale referitoare la condițiile pe care trebuie să le îndeplinească medicamentele; se dau amănunte asupra legislației austriace, care reglementa în trecut, în Statul cehoslovac, profesia farmaceutică.

Substanțele sînt indicate sub denumirea chimică, fără a li se adăuga și alte nume depuse. De exemplu, monografia neoarsfenaminului nu cuprinde sinonimele (neosalvarsan, novarsenobenzol etc.); la acid acetilsalicilic nu se amintește de aspirină; la procaină nu se arată că este sinonim cu novocaina etc.

Formulele pentru preparatele galenice sînt exprimate în limba latină. Substanțele toxice sînt prevăzute cu una sau două cruci, iar stupefiantele au în plus încă un semn distinct.

Farmacopeea S.U.A. ediţia a XV-a a apărut în 1955 şi cuprinde într-un volum de 1 178 de pagini un material schematic, analog farmacopeelor amintite, cu deosebirea că metodele de analiză sînt incluse la sfîrşitul volumului.

NOMENCLATURA

Farmacopeea Ungară, Farmacopeea Cehoslovacă şi Suplimentul Farmacopeei Sovietice au nomenclatura (titlul principal) în limba latină, iar în subtitlu sînt indicate prescurtările în limba latină şi denumirea în limba ţării respective.

Farmacopeea Britanică şi Farmacopeea S.U.A. au titlurile principale în limba engleză, iar la unele monografii figurează, în subtitlu, denumirea latină.

În Farmacopeea Japoneză, ediţia engleză, titlurile principale sînt în limba latină, subtitlurile în limba engleză, după care urmează prescurtarea în limba latină şi denumirile neoficiale.

În ediţia a VII-a a Farmacopeei Romîne se menţine denumirea latină la titlurile principale ale monografiilor, iar subtitlurile şi, eventual, unele sinonime sînt exprimate în limba romînă.

Toate Farmacopeele prevăd, după enunţarea titlului, formula brută a produsului şi cea raţională, ca şi greutatea moleculară sau atomică a substanţei.

În general, Farmacopeele citate au monografiile orînduite alfabetic. Farmacopeea Britanică şi Farmacopeea S.U.A. prezintă o particularitate în ceea ce priveşte situarea preparatelor galenice, care sînt incluse imediat după substanţa de bază. De pildă : produsul acid acetilsalicilic comprimate nu este inserat la litera C, ci se află după monografia acestei substanţe ; soluţia injectabilă şi comprimatele de vitamină B_1 sînt prezentate imediat după monografia tiaminei, iar extractul de beladonă, după rădăcina de beladonă ş.a.m.d.

Dacă aceste abateri de la inserarea alfabetică a monografiilor pot avea unele justificări, găsim însă nelogic ca „Strong solution of ammonia" (amoniac concentrat) să figureze la litera „A", „White beas wax" (ceara albă), la litera „B", iar „Distilled Water" şi „Aromatics Waters", la litera „W". Acest sistem produce dificultăţi, mai ales cercetătorilor străini, la căutarea monografiilor.

În schimb, în Farmacopeea Romînă, ediţia a VII-a, în Suplimentul Farmacopeei Sovietice din 1952, în Farmacopeea Ungară şi în Farmacopeea Cehoslovacă, monografiile sînt aranjate în ordine strict alfabetică, iar produsele galenice sînt prevăzute şi orînduite la litera grupei respective (comprimate, extracte, tincturi etc.).

METODELE DE ANALIZĂ

Unul dintre cele mai importante capitole ale tuturor farmacopeelor recent apărute îl constituie metodele generale de analiză a substanţelor şi preparatelor incluse în farmacopeea respectivă, cărora li se acordă o deosebită atenţie şi importanţă.

În Farmacopeea Cehoslovacă, Britanică şi Ungară, acest capitol este situat la începutul volumului ; în Farmacopeea Romînă ediţia a VII-a,

Farmacopeea U.R.S.S. ediţia a VIII-a şi Farmacopeea S.U.A. ediţia a XV-a capitolul respectiv se află la sfîrşitul volumului.

Suplimentul Farmacopeei Sovietice dă o dezvoltare specială metodelor generale de analiză biologică, prevăzînd chiar unele metode inedite, cum este testul pe broaşte al preparatelor de valeriană.

Farmacopeea Cehoslovacă descrie la acest capitol metode fizico-chimic astăzi curent folosite, şi anume : cromatografia, polarografia, polarimetria etc.

În Farmacopeea Britanică sînt notaţi, la capitolul „Reactivi şi soluţii", circa 500 de reactivi, dintre care unii mai rar folosiţi, ca : p. aminofenol, iodură de cadmiu, sulfat de amoniu, sulfat de ceriu, n-etilpiperidin, acid sulfamic etc.

În ce priveşte metodele de preparare a soluţiilor titrate, acestea nu sînt indicate, menţionîndu-se numai concentraţiile lor.

La determinările fizico-chimice sînt descrise metode de analiză refractometrică, determinarea viscozităţii (Ostwald), tabele de pH, soluţii tampon etc. ; nu se prevede însă folosirea hîrtiilor indicatoare.

În Farmacopeea S.U.A. găsim, printre metodele de analiză, cromatografia pe coloană şi pe hîrtie, determinarea radioactivităţii la unele produse, spectrofotometria, titrarea în solvenţi neapoşi şi un capitol special care se ocupă cu analiza drogurilor vegetale.

În ediţia a VII-a a Farmacopeei Romîne, metodele generale de analiză au, în comparaţie cu ediţia anterioară, o dezvoltare deosebită, fiind astfel prescrise, pentru prima dată în Farmacopeea noastră, metode fizico-chimice cu caracter deosebit.

Metodele de control biologic sînt pe larg descrise, ele constituind un capitol inedit introdus în această ediţie ; de asemenea, calculul raportului probă-standard şi standard-probă este amănunţit descris. O serie de tabele incluse la sfîrşitul Farmacopeei constituie un indicator preţios şi util pentru cercetători.

MONOGRAFIILE

Redactarea monografiilor este relativ identică în toate farmacopeele recent apărute.

Monografia cuprinde formula brută şi cea raţională, greutatea moleculară (sau atomică), proprietăţi, solubilitate, reacţii de identitate, condiţii de puritate, determinări cantitative, conservare şi doze maxime. Unele farmacopee, dintre care şi Farmacopeea noastră, indică şi dozele uzuale.

Farmacopeea Cehoslovacă are un index foarte bogat, deşi din ediţia anterioară au fost scoase 146 de monografii privind produse depăşite de progresele terapeuticii, dintre care cităm : acetat de aluminiu soluţie, apă fenolată, apă de plumb, balsam de Tolu, cerate, coajă de cinamom, coccionela, colir galben, crocus, diverse emplastre, emulsii de untură de peşte, extract de hidrastis fluid, fier pulbere, globule, hipofosfit de calciu, infuzie de sena cu mană, pastă de oxid de zinc salicilată, pilule laxative, pulbere de magneziu cu revent, pulbere Seidlitz, rădăcină de hidrastis, rădăcină de senega, seminţe de sabadila, sirop de sulfogaiacolat de potasiu, sulfură de potasiu pentru băi, tinctură de absint compusă, tinctură de revent,

tinctură stomahică, tinctură de strofant, ulei de santal, unguent mercurial, vin de China, vin de China fierat etc.

În schimb, au fost incluse în noua ediție alte 128 de monografii noi pentru produse moderne folosite curent în terapeutică, dintre care cităm: acid nicotinic, acid p. aminobenzoic, apă distilată sterilizată pentru colire, apă pentru soluții injectabile, cloramfenicol, clorotetraciclină, colchicină, dihidrostreptomicină, dimercaprol, extract uscat de gențiană, extract de primula, extract uscat de secară cornută, fenoborat de mercur (merfen), γ- globulină, gumă arabică desenzimată, maleinat de ergometrină, PAS sodic, plasmă umană normală și uscată, rădăcină de bistorta, rădăcină de pinpinela, rădăcină de primula, rădăcină de tormentila, soluție de heparină, sulfat de amfetomin, unguent colesterinat etc.

Farmacopeea Cehoslovacă prezintă pe alocuri cîteva particularități, pe care considerăm interesant să le amintim:

— adăugarea merfenului, ca antiseptic, la prepararea colirelor;

— includerea a patru tipuri de extracte: fluid, gros, moale și uscat;

— dozarea drogurilor conținînd saponine în funcție de stabilirea indicelui hemolitic;

— descrierea a numai cinci monografii de soluții injectabile (produse opoterapice);

— o monografie pentru semințe de strofant, fără a se prevedea un produs galenic din acest drog;

— recomandarea folosirii nipaginului pentru conservarea siropurilor;

— înlocuirea licoarei de amoniu anisat cu spirt de clorură de amoniu anisat, introdus sub denumirea de spirt de anison compus;

— exprimarea tincturilor la greutate, și nu la volum;

— prepararea *ex tempore* cu sublimat și hidroxid de sodiu a unguentului de precipitat galben.

În general, Farmacopeea Cehoslovacă prevede, în comparație cu alte farmacopee, un număr impresionant de droguri vegetale și preparate galenice.

În afară de tabelul „Venena“ (toxicele puternice), se dau două tabele „Separanda“, și anume: Separanda I (stupefiantele și anumite medicamente cu acțiune toxică) și Separanda II (acizii, fenolul, hidroxizii alcalini etc.).

În afară de dozele maxime și uzuale pentru om, Farmacopeea Cehoslovacă mai publică doze veterinare pentru: cai, porci, bovine, canine, feline, păsări.

Relevăm și tabelul conținînd indicații de sterilizare pentru o serie de substanțe solide (acid boric, amidon, bentonită, salicilat de bismut, caolin, clorură de sodiu, penicilină G, diverse sulfamide, sulf, talc, oxid de zinc etc.); de asemenea, indicații asupra temperaturii la care se pot steriliza hîrtia de filtru, vata etc.

În ceea ce privește prepararea infuziilor și decocturilor din drogurile conținînd alcaloizi, se prevede adăugarea, în anumită proporție, a acidului citric, iar la preparatele cu saponine, a bicarbonatului de sodiu.

Farmacopeea Britanică ediția a VIII-a conține 63 de monografii noi, care nu figurau în ediția a VII-a, și anume: 15 forme de comprimate, 13 compuși organici, 8 soluții injectabile, 5 forme de capsule, 3 forme de implante etc.: în schimb, nu s-au mai introdus, în această ediție, droguri

vegetale noi. Printre monografiile introduse cităm : acid folic, acid tricloracetic, alcool etilic industrial, aloin, amital sodic, aurotiomalat de sodiu, avertim, bentonită, bioxid de carbon, bismut metalic pentru injecții, capsule gelatinoase moi și tari, carbazonă, catgut, cloretilen, clorhidrat de stricnină, colchicină, diverși hormoni, fenergan, fenetoin sodic, fibrină, fibrinogen, germanin (Bayer 205), heliu, heparină, metiltiouracil, metadon (polamidon) metiltestosteron, miosalvarsan, neoantergan, neostigmin, paludrin, pelicule (lamele) de gelatină, pelentan, penicilină amorfă, pentotal, percaină, podofilină, procain-penicilină, paraminol, protoxid de azot, progesteron, prominal, sînge conservat, stirax depurat, succinilsulfatiazol, sulfacetamidă sodică, sulfamidină, totachin, trioxidon (tridion, petidon), trombină, tubocurarină clorhidrică, ulei de chenopodiu, unguente oftalmice, vanilină, vitamina B_{12}.

Farmacopeea Britanică prevede, la anumite monografii, și indicațiile de preparare a produsului respectiv. De pildă, barbitonul, care este 5-5'-acid dietilbarbituric, se prepară prin condensarea esterului dietilic al acidului etilmalonic cu ureea.

Printre tabelele cuprinse în această Farmacopee se găsesc unele care dau conținutul în principii active la diferite produse vegetale sau galenice, înlesnind astfel medicului și farmacistului calcularea dozelor respective ; de pildă : 200 mg *Herba Belladonnae* conține 0,6 mg alcaloizi totali (calculați în hiosciamină) ; 2 ml *Tinctura Belladonnae* conține 0,6 mg alcalozi totali (calculați în hiosciamină).

La unele monografii, în loc de doze, găsim indicații generale. De pildă, la iodura de decametoniu se prevede ca doza să fie stabilită de medic, în funcție de bolnav, iar la maleatul de ergometrină se dau diferite doze, în raport cu indicațiile privind aplicația terapeutică respectivă. In schimb, la unele medicamente (cloramfenicol) se prevăd, în cadrul monografiilor, doze speciale, atît pentru adulți, cît și pentru copii.

Este interesant de amintit că Farmacopeea Britanică conține și un capitol special cu indicații pentru prepararea medicamentelor în ținuturile tropicale și subtropicale.

Ediția a VIII-a a Farmacopeei Britanice are mari asemănări cu ediția anterioară ; menționăm, ca o curiozitate lipsită de explicație, că din această ediție au fost scoase o serie de monografii care figurează în aproape toate farmacopeele din lume (antipirin, flori de mușețel, flori de tei, piramidon, rădăcină de valeriană, secară cornută etc.).

Farmacopeea S.U.A. ediția a XV-a conține în partea finală metode generale de analiză, teste biologice, aparatură însoțită de schițe explicative. Metodele de preparare a produselor galenice (capsule, elixire, magme, geluri, extracte, paste, soluții, supozitoare, suspensii, siropuri, tincturi și ape aromatice) sînt redate foarte amănunțit. In cadrul metodelor fizice se descriu metode spectrofotometrice, polarografice etc., iar la unele produse se indică determinarea radioactivității.

Testul de pirogene este expus mai pe larg decît în ediția anterioară. In ceea ce privește excipientele de comprimate, Farmacopeea S.U.A. admite „substanțe nevătămătoare și coloranți aprobați de forurile oficiale", fără a indica despre ce substanțe este vorba.

Se dau, de asemenea, metode de preparare a drajeurilor enterosolvente și a tabletelor hipodermice și sublinguale.

Pentru majoritatea comprimatelor se prevede, pentru dezagregare, timpul de 30 de minute, cu excepţia nicotinamidei, carbazonei şi penicilinei, pentru care acest timp se prelungeşte la 60 de minute.

La soluţiile injectabile, Farmacopeea S.U.A. admite stabilizanţi, cu condiţia să fie netoxici şi nevătămători în cantităţile administrate şi dacă nu împiedică dozările prescrise.

În ceea ce priveşte implantele de dezoxicorticosteron şi testosteron, acestea sînt preparate prin comprimare, nu prin topire (cum recomandă Farmacopeea Britanică, 1953).

Ediţia a XV-a a Farmacopeei S.U.A. a eliminat 163 de substanţe şi preparate existente în ediţia anterioară, adăugînd alte 242 de produse noi. Este interesant de arătat că 44 dintre produsele scoase din noua ediţie (1955) reprezentau produse introduse în ediţia anterioară (1950).

Desigur că asemenea modificări, care intervin de la o ediţie la alta, constituie o problemă destul de grea, care depinde, în cea mai mare măsură, de condiţiile de dezvoltare ale medicinei în ţara respectivă. După cum se arată în introducerea acestei ediţii, „Farmacopeea trebuie să reprezinte cu fidelitate cea mai bună practică a medicinei şi a farmaciei, dînd standarde de puritate şi activitate pentru medicamentele indispensabile în terapeutică".

Dintre medicamentele eliminate menţionăm: acetanilidă, acid nicotinic capsule, acid p. aminobenzoic comprimate, acid tartric, apă de portocale, amfetamină, amidopirin (substanţă şi comprimate), barbital (substanţă şi comprimate), citrat de magneziu (soluţie şi comprimate), citrat de fier amoniacal, clorhidrat de efedrină (se menţine sulfatul), extract de beladonă, extract de cascara sagrada, extract de sarsaparila, glicerolat de gelatină, hexavitamin capsule, lactat de calciu (substanţă şi comprimate), lanatosid substanţă, oleovitamina A—D, oxid galben de mercur, pancreatin, penicilină (în unguent), penicilin-procaină (în soluţii injectabile apoase), pentobarbital, salicilat de sodiu (în soluţii injectabile), sulfamidă (substanţă şi comprimate), sulfatiazol (substanţă, comprimate şi soluţie injectabilă), sulfaguanidin, teobromin natriu acetic. tinctură de digitala, ulei de parafină (în emulsii) etc.

Dintre produsele adăugate, cităm: acetat de cortizon, acid dehidrocolic, acid folic (în soluţii injectabile), acid iopanic comprimate, acid nicotinic injectabil, acid undecilenic, amobarbital comprimate, bacitracin. cloreton-citrat comprimate, colodiu cu acid salicilic, cortizon, docavitamin capsule, dienosteronă, eritromicină, fluorescein-sodic soluţie, gluconat de fier, izoniazidă (hidrazida acidului izonicotinic), metimazol comprimate, metilrozanilin comprimate, metiltiouracil comprimate, oxitetraciclină, pantotenat de calciu, PAS acid, PAS sodic şi calcic, penicilin-benzoat (în suspensie), penicilin-procaină (în suspensie), podofilină, permanganat de potasiu comprimate, progesteron (în suspensie), sulfacetamid sodic (substanţă, comprimate şi soluţii injectabile), sulfafurazol, sulfametazină, sulfat de polimixin, sulfapiridină (în timp ce sulfatiazolul şi sulfaguanidina sînt scoase), sulfura de potasiu şi loţiune albă (sulfură de potasiu şi sulfat de zinc), sulfat de neomicină, vitamină A miscibilă cu apă etc.

De asemenea, mai sînt adăugate: hidrolizat de proteină, radioiodură de sodiu (izotop cu iod marcat 131), florură de sodiu recomandat ca agent profilactic dentar în doze de 0,7—1 mg la un milion părţi în apa de băut.

Farmacopeea S.U.A. ediţia a XV-a prezintă, ca element nou, adăugarea la monografii a unor indicaţii farmacodinamice, care uneori se limitează la indicaţii laconice, ca: „Parasimpaticomimetic“ sau „Antibacterian local“ etc. Deşi exprimate pe scurt, acestea dau, totuşi, o orientare utilă farmacistului şi medicului, micşorînd riscul unei folosiri neraţionale a unui medicament.

Mai trebuie relevat că la substanţele toxice, Farmacopeea S.U.A. prevede un text special, de pildă „Atenţie, sulfatul de atropină este foarte otrăvitor“.

În ceea ce priveşte conservarea, se dau, de asemenea, indicaţii ample, ca: „Atenţie, soluţia de acetilsalicilat de calciu va fi administrată în 24 de ore“ sau „Sub nici un motiv nu utilizaţi o soluţie dacă culoarea ei este mai închisă decît a unei soluţii recent preparate“.

Farmacopeea Japoneză ediţia a VII-a (traducerea engleză) este o lucrare care se poate socoti la acelaşi nivel cu farmacopeele altor ţări, adaptată fiind, bineînţeles, nevoilor specifice din Japonia.

În această Farmacopee, după cum s-a mai arătat, descrierea monografiilor şi metodele de analiză sînt, în linii generale, inspirate după Farmacopeea Internaţională şi Farmacopeea S.U.A. ediţia a XIV-a.

În capitolul „Metode generale de analiză“ găsim: determinarea alcoolului, teste pentru produsele injectabile, arsenicale, analiza uleiurilor şi grăsimilor, cercetarea alcoolului metilic şi a acetonei în alcool, dozarea azotului total (Kjeldahl), precum şi o metodă semimicro, teste de pirogene, metode de sterilizare, soluţii tampon, turbidimetrie etc.

În capitolul „Antibiotice“ s-au făcut descrieri sumare, fără a se da teste biologice şi condiţii de puritate. Sînt prevăzute numai produsele: penicilină calcică, sodică şi potasică, procain-penicilină, streptomicină clorhidrică şi sulfurică.

★

În cadrul unui articol de revistă n-am avut posibilitatea să tratăm mai aprofundat diversele particularităţi ale Farmacopeelor care au făcut obiectul cercetărilor noastre comparative. Am căutat să redăm în cîteva pagini aspectele cele mai interesante ale fiecăreia dintre aceste Farmacopee.

Credem, totuşi, că acest material va prezenta pentru cititori un interes deosebit, în special citarea monografiilor noi, introduse în ediţiile recente ale Farmacopeelor sus-menţionate, ca şi a monografiilor înlăturate.

Presupunem că eliminarea din Farmacopeele apărute în ţările capitaliste a unor monografii are la bază mai curînd un interes economic decît o justificare terapeutică, singura lege valabilă în ţările socialiste.

Cert este însă că, privite în ansamblu, Farmacopeele de care ne-am ocupat reflectă un progres vădit, cu un accent marcant în direcţia controlului analitic complex a substanţelor medicamentoase de toate categoriile, realizat printr-o aparatură modernă.

Pe acest drum, al grijii deosebite pentru calitatea medicamentului, care trebuie să fie accesibil maselor muncitoare, am făcut şi noi progrese reale, avînd ca exemplu deosebit de valoros experienţa ştiinţei şi tehnicii farmaceutice sovietice.

Articol intrat în redacţie în iulie 1956.

ПО ПОВОДУ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ИЗДАНИЙ ФАРМАКОПЕЙ

Е. Пушкару, Л. Коннвер, Х. Варкович

CONSIDÉRATIONS SUR QUELQUES PHARMACOPÉES, PARUES AU COURS DES DERNIÈRES ANNÉES

E. Puşcaru, L. Coniver, H. Varcovici

CONSIDERATIONS CONCERNING SOME PHARMACOPOEIAS PUBLISHED DURING THE PAST FEW YEARS

E. Puşcaru, L. Coniver, H. Varcovici

ÜBER EINIGE IN DEN LETZTEN JAHREN ERSCHIENENE PHARMAKOPÖEN

E. Puşcaru, L. Coniver, H. Varcovici

Mercaseptul

Chimist Gh. Pollak
Institutul de cercetări chimico-farmaceutice, filiala Cluj

Substanţele fenilmercurice au fost sintetizate de Otto încă în preajma anului 1870, cînd au fost indicate numai metode de laborator de interes general, fără însă ca cercetătorul să-şi fi dat seama de importanţa pentru terapeutică a acestui nou tip de legătură chimică. Ecker şi Wood au fost primii care au arătat, în 1931, însemnătatea terapeutică a sărurilor fenilmercurice, atrăgînd astfel atenţia generală asupra sărurilor de acest tip. In anii 1933—1935, Armangue, Masters şi colaboratorii au reuşit să sintetizeze o serie întreagă de săruri din această categorie, şi anume benzoatul, acetatul, lactatul, boratul, asparginatul, fenolatul, gluconatul şi altele. Totodată, ei au observat că, din punct de vedere terapeutic, dintre toate sărurile, fenilmercurinitratul şi boratul sînt cele mai preţioase, întrucît nu irită ţesuturile.

Dat fiind că nitratul este practic insolubil, în terapeutică a fost introdus numai fenilmercuriboratul, sub denumirea de merfen, merfenilborat, mercasept (realizat de industria indigenă) etc.

Superioritatea fenilmercuriboratului faţă de celelalte săruri mercuroorganice constă în faptul că, dintre toate, el este cel mai solubil în apă şi în glicerină, are o toxicitate minimă (de 22 de ori mai puţin toxic decît sublimatul), nu are gust, miros, culoare şi nici vreun efect vătămător (iritant).

Mercaseptul este un praf alb cristalin, insensibil la acţiunea luminii, a aerului şi a temperaturii, atît în stare solidă, cît şi în soluţie.

In apă, el disociază puternic într-un anion (radicalul acidului boric) şi un cation (radicalul fenilmercuric în care mercurul organic este astfel legat, încît nu se scindează nici în contact cu ţesuturile vii) ; aceasta explică lipsa de toxicitate locală sau generală a mercaseptului.

Mercaseptul nu precipită cu alcoolul, glicerina sau uleiurile. Se dizolvă în uleiuri animale sau vegetale numai pe cale indirectă, dînd o soluţie din care poate fi preciptat sub formă de clorură, în cazul în care concentraţia este destul de mare.

Intocmai ca şi celelalte săruri mercurice, şi mercaseptul se descompune în contact cu aluminiul, stabilind o legătură chimică cu acesta sau transformîndu-se în amalgam; în afară de aluminiu, el nu atacă nici un alt metal şi nici chiar cauciucul.

Mercaseptul concentrat (soluţie standard 2‰) are pH=7, deci soluţia lui este neutră.

In general, se găsește în comerț sub formă de soluție apoasă (1 : 500), adică soluție cu o concentrație de 2‰, care nu conține nici urme de ioni de clor.

Atît din datele culese din literatură, cît și din experiențele făcute pe animale în Laboratorul de biologie al Industriei chimico-farmaceutice nr. 3, s-a constatat că mercaseptul nu are efect denaturant asupra anticorpilor și nici nu inhibă formarea lor, chiar atunci cînd a fost întrebuințat în concentrație mare.

De asemenea, nu are efect dăunător nici asupra fermenților (tripsină, pepsină) și nici nu împiedică efectul fagocitic al leucocitelor. Totodată, literatura consultată arată că toxicitatea lui asupra organismului uman fiind foarte redusă, este bine suportat în bolile cardio-vasculare și în cele cu albuminurie (nefrite primare sau secundare).

In ceea ce privește efectul lui dezinfectant, s-a constatat că are coeficientul fenolic 1 175 și o diluție maximă eficace care variază între 1 : 32 milioane și 1 : 16 milioane, depășind astfel cu mult efectul majorității dezinfectanților cunoscuți, ca : mertiolat (79), zefirol, mercurofen, metafen, neomagnol (158) etc.

Analizele produsului elaborat de noi, efectuate în Laboratorul de penicilină din București, au dus la următoarele concluzii : probele de mercasept posedă o înaltă putere bacteriostatică, bactericidă, fungistatică și fungicidă. Ele au un spectru antibiotic foarte larg, acoperind atît flora gram-pozitivă — coci și bacili — cît și salmonelele.

In ce privește mecanismul de acțiune al mercaseptului, acesta este apropiat de cel al antibioticelor. Fieldes a demonstrat că efectul mercaseptului se datorește faptului că leagă în albumina bacteriilor grupa SH (sulfhidril), grupă necesară în metabolismul normal al acestor bacterii, mercaseptul substituindu-se deci acelor componente ale celulei care iau parte la metabolismul bacteriilor. S-a constatat însă că bacteriile încep să se înmulțească din nou dacă sînt tratate cu o soluție concentrată de cisteină, tioglicolat sau glutation. Legătura efectuată între grupele -SH a celulei bacteriilor și ionii de mercur din mercasept aduce o schimbare hotărîtoare în metabolismul lor. Bacteriile neajungînd, în mod natural, într-un mediu care conține grupe -SH libere, această legătură nu poate fi descompusă prin influența factorilor fizici, deci efectul mercaseptului este stabil și practic ireversibil.

Efectul bactericid al mercaseptului a fost verificat și în medii care conțin albumine, constatîndu-se că nu le coagulează. In general, bacteriile, avînd sarcina negativă, absorb mai repede mercaseptul (radical pozitiv de fenilmercur) decît alte substanțe cu sarcină electrică pozitivă, cum sînt și albuminele.

Cu toate că analiza dovedește că prepararea unei soluții standard de mercasept 2‰ cu apă de robinet sau chiar cu apă de baltă nu are nici o influență asupra efectului lui dezinfectant, ea trebuie totuși elaborată cu apă distilată.

In ce privește verificarea sensibilității mercaseptului față de temperatură, experiențele au dovedit că soluția lui nu este sensibilă, nici la temperatura de 100°, nici în autoclav la 4—5 atmosfere.

Sinteza mercaseptului poate fi reprodusă după următoarea schemă:

1. *Mercurarea.* Se fierb la reflux benzenul cu acetatul de mercur, obţinîndu-se fenilmercuriacetatul (mercurul se adiţionează sau se substituie cu uşurinţă la legăturile duble) :

$$C_6H_6 + Hg(OOC-CH_3)_2 \rightleftarrows C_6H_5-Hg-OOC-CH_3 + CH_3-COOH$$

2. *Hidroliza.* Fenilmercuriacetatul încălzit cu o soluţie de hidroxid de sodiu hidrolizează în hidroxid fenilmercuric :

$$C_6H_5-Hg-O_2C-CH_3 \xrightarrow{NaOH} C_6H_5-Hg-OH + CH_3-COONa$$

3. *Condensarea.* Fenilmercurihidroxidul se tratează cu acid metaboric, dînd metaboratul :

$$C_6H_5-Hg-OH + HO-Bo=O \longrightarrow C_6H_5-HgO-Bo=O$$

Mercaseptul se foloseşte sub formă de soluţie apoasă 2‰, care se diluează apoi, după necesitate, de 10 pînă la 40 de ori.

Pentru dezinfectarea mîinilor şi în general a corpului, soluţia se diluează de 20 de ori.

Pentru dezinfectarea lenjeriei de corp şi de pat se diluează de 20 de ori.

Pereţii şi mobilele se dezinfectează cu o soluţie diluată de cinci ori.

Instrumentele chirurgicale se dezinfectează cu o soluţie diluată de zece ori. Instrumentele chirurgicale metalice (în afara celor de aluminiu), după ce au fost sterilizate, se păstrează steril în soluţie de mercasept diluată de zece ori şi cu un adaos de 0,5% nitrit de sodiu.

Pentru antisepsia preoperatoare şi a plăgilor superficiale, ca şi în cazul folosirii mercaseptului ca pansament umed sau pentru irigarea continuă a plăgilor infectate, se prepară o soluţie diluată de 20 de ori.

Pentru spălarea ţesuturilor conjunctive a sinusurilor se utilizează o soluţie diluată de 20 de ori şi cu un adaos de borax 2‰.

De asemenea, mercaseptul mai este folosit la păstrarea sterilă a soluţiilor injectabile, a soluţiilor injectabile organoterapice, la păstrarea (conservarea) sterilă a serului, a plasmei şi a vaccinurilor.

În încheiere, este interesant de subliniat importanţa economică a întrebuinţării mercaseptului ca dezinfectant, în locul alcoolului. După datele din literatură, efectul bactericid al alcoolului nu este mai mare decît cel al soluţiei de mercasept 1:20 000.

Pe lîngă aceasta, se mai adaugă şi avantajele că mercaseptul este mult mai ieftin decît alcoolul, este termostabil şi, mai important, neprecipitînd albuminele, nu i se reduce eficacitatea.

Date fiind proprietăţile valoroase ale mercaseptului, considerăm necesară introducerea lui cît mai neîntîrziată, sub diferite forme, în comerţ [1].

---

1 Produsul romînesc a fost realizat pe scară industrială de Industria chimico-farmaceutică nr. 3 din Cluj, astfel că va fi pus în scurt timp la dispoziţia unităţilor sanitare şi a farmaciilor publice (N.R.).

BIBLIOGRAFIE

ALFÖLDI şi SZITA — *Orvosi Hétilap*, 1951, *41*, p. 1 314.
ARMANGUE et MASTERS — *Arch. de med. civ. y. Esp.*, 1934, *37*, p. 1 047.
HIND — *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 1949, p. 1—22 ; 1947, p. 413.
NENIŢESCU C. — Mercurarea benzenului. *Revista de chimie.*
OTTO — *J. pract. chem.*, 1870, I, p. 180.
STEIGER — *Pharm. Acta Helv.*, 1950, p. 121.
SWIFT — *Jour. of Pharmacy and Pharmacology*, 1950, *2*, p. 101.
TARAJEV — *Medicina sovietică*, 1948, *5*, p. 147.
THORMANN şi FUST — *Pharm. Acta Helv.*, 1945, p. 431.
* * * — *Ber.* 1898, *31*, p. 2 154 ; 1904, *37*, p. 1 127 ; 1929, *62*, p. 1 010—1 018 ; 1934, *67*, p. 100.
* * * — *Chem. Zentralblatt*, 1930, I, p. 3 723 ; 1932, II, p. 1 073 ; 1937, I, p. 3 989 ; 1939, II, p. 4 353 ; 1941, I, p. 1 291 ; 1942, I. p. 809 ; 1942, II, p. 2 056 ; 1942, I, p. 1 657.
* * * — *Gyógyszereink*, 1951, nr. 12.
* * * — *Gyógyszerész*, 1951, nr. 12.
* * * — *Ind. Eng. Chem.*, 1941, *33*, p. 170.
* * * — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1924, *46*, p. 1 510.
* * * — *J. prakt. Chem.*, 1933, *66*, p. 138.
* * * — *National Formulary*, 1946, VIII, p. 390.
* * * — *Orvosi Hétilap*, 1952, IV.

Articol intrat în redacţie în iulie 1956.

РЕЗЮМЕ

МЕРКАСЕПТ

Г. Поллак

Меркасепт представляет собой фенил-ртутную соль (борат) и обладает сильно выраженным бактерицидным, бактериостатическим, фунгистатическим и фунгицидным действием. В статье перечисляются физико-химические свойства этого препарата, причем автор отмечает механизм его сильно выраженного дезинфецирующего действия.

Схематически излагается также синтез меркасепта, причем статья заканчивается перечислением его многочисленных применений на практике.

RÉSUMÉ

LE MERCASEPTE

G. Pollak

Le mercasepte est un sel phénylmercurique (un borate) ayant une puissance particulière bactéricide, bactériostatique, fungystatique et fungycide.

L'auteur passe en revue les propriétées physico-chimiques de ce produit, tout en insisatnt sur son mécanisme d'action qui lui confère une puissance de désinfection remarquable.

Par la suite, on présente schématiquement la synthèse du mercasepte et on énumère les divers emplois de ce produit.

SUMMARY

MERCASEPT

G. Pollak

Mercasept is a (boric) phenylmercuric salt, possessing an exceptionally high bactericidal, bacteriostatic, fungistatic, and fungicidal power.

The author reviews the physico-chemical properties of this product, subsequently insisting upon the mechanism of its remarkable power as a disinfectant.

A schematic survey of the synthesis of Mercasept follows and the paper closes with a list of the numerous instances of its application.

ZUSAMMENFASSUNG

DAS MERKASEPT

G. Pollak

Das Merkasept ist ein Phenylquecksilbersalz (der Borsäure), das besonders ausgeprägte bakterizide, bakteriostatische, fungistatische und fungizide Eigenschaften besitzt.

Der Verfasser gibt einen Überblick über die physikalisch-chemischen Eigenschaften dieses Präparates und hebt seine Wirkungsweise hervor, die es zu einem ausgezeichneten Entkeimungsmittel macht.

In der Folge wird schematisch die Synthese des Merkasepts dargestellt und die Arbeit schliesst mit einer Aufzählung der vielfachen Verwendungsmöglichkeiten dieses Präparates.

RECENZII. REFERATE. NOTE

Incompatibilități farmaceutice

H. Beral și *N. Stanciu* (Editura medicală, 1955)

Lucrarea tratează o serie de aspecte importante privitor la mult discutata problemă a incompatibilităților farmaceutice.

Prima parte cuprinde considerații generale asupra studiului științific al acțiunii medicamentelor și asupra problemei incompatibilităților farmaceutice în legătură cu modul de formulare al prescripției medicale.

Capitolul următor tratează incompatibilitățile, grupate în două categorii mari: terapeutice și farmaceutice. În cadrul ultimei categorii, autorii prezintă foarte sistematizat incompatibilitățile fizice și chimice pe care le discută, însoțindu-le de exemple. Exemplele folosite au fost adunate din practica de receptură, iar rezolvarea dată pentru obținerea unui medicament de bună calitate constituie un prețios îndreptar în munca farmaciștilor.

Aspectul tehnologic al medicamentelor este prezentat într-un capitol distinct, insistîndu-se asupra erorilor tehnice care pot avea loc la prepararea și conservarea formelor medicamentoase (pulberi, pilule, comprimate, soluții, soluții extractive, emulsii, unguente); de asemenea, sînt menționate o serie de incompatibilități fizice și chimice care rezultă din asocierea acestor forme medicamentoase cu alte substanțe.

În continuare, lucrarea cuprinde un tabel alfabetic rezumativ al reacțiilor fizico-chimice care au loc la asocierea medicamentelor, cu specificarea acestor reacții.

Ultima parte este constituită din tabele sinoptice, în care se indică solubilitatea unor substanțe medicamentoase și pH-ul cîtorva soluții apoase.

În încheiere, autorii fac unele considerații pentru a evidenția scopul editării acestei lucrări, arătînd că una dintre condițiile esențiale pentru o rezolvare eficientă și cît mai ușoară a problemei incompatibilităților o constituie realizarea unei strînse și permanente legături între medic și farmacist.

De asemenea, reiese ideea că prin studiu și cercetări de laborator care să urmărească soluțiile cele mai potrivite pentru prepararea în condiții optime a medicamentelor pot fi evitate numeroase incompatibilități.

Prin conținutul, ca și claritatea și sistematizarea expunerii, lucrarea prezintă un deosebit interes pentru practica farmaceutică.

Trebuie să arăt însă că acest material ar fi fost și mai util dacă s-ar fi accentuat mai mult aspectul practic al acestei probleme.

Incompatibilități farmaceutice

Conf. *P. Ionescu-Stoian, Elena Roșu, Aurelia Rub-Saidac, I. Ban,*
de la Facultatea de farmacie din Cluj
(Lucrare apărută în 1956)

Autorii tratează în această lucrare unele dintre multiplele aspecte ale incompatibilităților farmaceutice.

În scopul combaterii anumitor teorii care confundă noțiunea de incompatibilitate cu aceea de formulare greșită se subliniază distincția netă dintre cele două noțiuni.

Exemplele discutate au fost extrase din practica unităților farmaceutice din Cluj, iar soluțiile pentru rezolvarea acestor incompatibilități reprezintă, în cea mai mare parte, concluzii experimentărilor întreprinse de autori.

Lucrarea, care se evidențiază printr-un bogat material practic, rezultat al colaborării dintre colectivul de autori și unitățile farmaceutice din orașul Cluj, nu neglijează nici partea

teoretică pe care o dezvoltă însă numai în limita înțelegerii proceselor fizico-chimice care intervin între substanțele medicamentoase din formule.

În scopul înlăturării punctelor de vedere divergente, care, pe lîngă faptul că nu aduc o soluționare valabilă, produc, dimpotrivă, dezorientare în practica farmaceutică, autorii au căutat, pe cît posibil, să dea soluții unice în tratarea și rezolvarea problemei incompatibilităților.

Interesantă este maniera în care a fost tratat și sistematizat materialul, în sensul că exemplele n-au fost grupate după natura procesului care are loc între componente (conform sistemului clasic), ci în funcție de posibilitățile de rezolvare în farmacie.

O dată cu clasificarea incompatibilităților farmaceutice, autorii precizează și metodele generale de prevenire sau remediere, iar pentru fiecare caz discutat se dă și soluția cea mai adecvată.

Într-un alt capitol sînt tratate cazurile de incompatibilități datorite impurităților din substanțele medicamentoase, din exemplele discutate lăsînd să reiasă importanța care trebuie să se acorde și acestui aspect al problemei.

În partea a doua a lucrării se discută cazurile care nu pot fi considerate ca incompatibilități farmaceutice (procese fizico-chimice care dau incompatibilități aparente, procese fizico-chimice folosite uneori pentru îmbunătățirea calității preparatului și, în sfîrșit, formulări greșite).

În ultima parte se dau indicații asupra proprietăților fizico-chimice ale unor substanțe medicamentoase folosite mai frecvent în practica farmaceutică, cunoștințe pe care farmacistul trebuie să și le însușească temeinic pentru a putea elabora medicamentul în cele mai bune condiții tehnice.

În încheiere se arată că problema incompatibilităților este complexă și departe de a fi rezolvată; ea este în permanentă modificare, în raport cu evoluția terapeuticii și cu conținutul formelor medicamentoase. Studiul incompatibilităților este viu și cere o permanentă atenție. El trebuie să antreneze într-o colaborare cît mai strînsă un număr tot mai mare de tehnicieni alături de toți factorii de specialitate responsabili de rezolvarea aspectelor tehnice în activitatea practică a farmacistului (Institutul de cercetări farmaceutice, Facultatea de farmacie, Direcția generală farmaceutică).

Contribuții la studiul conservării medicamentelor

H. Beral și N. Stanciu (Editura medicală, 1956)

Lucrarea prezintă sistematic, pe lîngă numeroase date din literatură, și o serie de observații personale asupra problemei conservării medicamentelor.

Cunoașterea cauzelor care pot duce la modificarea, inactivarea sau alterarea substanțelor sau formelor farmaceutice, ca și posibilitatea de a înlătura efectul lor, constituie cel mai important aspect al conservării medicamentelor.

În primul capitol, autorii fac considerații asupra conservării medicamentelor, arătînd influența factorilor externi, ca: umiditate, lumină, temperatură, aer, microorganisme etc., care se poate manifesta în cazul unei conservări defectuoase. Se insistă asupra condițiilor care trebuie create pentru a se păstra nemodificate, cît mai mult timp, proprietățile fizico-chimice și farmacodinamice ale substanțelor și formelor medicamentoase, subliniindu-se rolul important pe care-l au în acest sens substanțele conservante și stabilizanții.

Capitolul este completat cu exemple de modificări suferite de principalele substanțe chimice și forme medicamentoase, ca: acidul ascorbic, adrenalina, hipocloriții, cloroformul, pepsina, uleiurile volatile, ergosterina, lactoflavina, extractele, tincturile etc.

În ceea ce privește preparatele farmaceutice oficinale, se arată că aceste forme medicamentoase, prin compoziția și modul lor de preparare, sînt susceptibile de a suferi acțiunea unor factori externi care influențează conservarea. Observațiile făcute în legătură cu preparatele oficinale sînt valabile, după caz, și pentru cele magistrale. O mențiune specială se face în privința soluțiilor destinate administrării interne, care, avînd în compoziția lor și un procent scăzut de sirop, se alterează repede prin procese de fermentare.

În consecință, atît la prepararea formelor farmaceutice oficinale, cît și a celor magistrale, se recomandă aplicarea a două metode dovedite experimental a da rezultate bune în asigurarea unei conservări corespunzătoare:

— folosirea apei distilate sterilizate la prepararea unor soluții;

— folosirea, la prepararea medicamentelor lichide, în locul apei distilate, a unei soluții apoase de 0,07% nipagin sau 0,03% nipasol; alături de esterii acidului paraoxibenzoic s-ar

putea întrebuința, cu bune rezultate, ca agent conservant, și 6-clor-3-oxi-1-metilbenzenul (rasit), produs netoxic. Dat fiind că acești agenți conservanți au o acțiune antiseptică bună, nu influențează țesuturile și reacționează cu foarte puține dintre substanțele cu care ar fi asociate, autorii recomandă extinderea folosirii lor și la prepararea, în farmacii, a soluțiilor injectabile.

Pentru conservarea unor medicamente destinate administrării externe, se arată că se poate recurge la substanțe din grupa sărurilor cuaternare de amoniu, de tip zefirol care, în concentrații de 0,1—0,2% dau rezultate bune.

O mențiune specială, care se mai face în lucrare, este aceea că preparatele conținînd alcool nu trebuie considerate sterile, alcoolul, chiar concentrat, putînd să conțină spori de germeni aerobi sau anaerobi ori ciuperci patogene. Deși în alcool concentrat creșterea microorganismelor este inhibată, prin diluarea sau evaporarea lui aceste microorganisme pot să-și reia ciclul vital normal.

Capitolul următor cuprinde un tabel rezumativ, cu indicarea duratei și a condițiilor de conservare, precizîndu-se și perioadele la care diferitele substanțe trebuie analizate.

Autorii arată că, din lipsă de date bibliografice, unele capitole au fost discutate mai pe larg, cu exemplificări, în schimb altele, mai sumar.

Cu toate că lucrarea nu rezolvă complet problema conservării medicamentelor, prin adunarea și sistematizarea materialului folosit, ea aduce o contribuție importantă în îndrumarea muncii profesionale a farmaciștilor.

Farm. dr. **A. H. Opari**

DIN LITERATURA UNIVERSALĂ DE SPECIALITATE

APLICAREA METODEI REFRACTOMETRICE ȘI COLORIMETRICE PENTRU ANALIZA AMESTECURILOR MEDICINALE PULVERULENTE

L. I. Rapaport, F. D. Iaredțkaia și I. V. Rakșevskaia

Aptecinoe delo (U.R.S.S.), 1956, nr. 2, p. 15—23

Se propune întrebuințarea alcoolului etilic ca solvent la determinarea refractometrică a amestecurilor pulverulente și se elaborează în acest sens o metodă rapidă și cantitativă. Metoda folosește solubilitatea diferită în apă și alcool a ingredientilor amestecului (experiențe pe zece amestecuri), determinînd, fie unul dintre ingredienți chimic și celălalt refractometric (experiențe pe 22 de amestecuri), fie un ingredient colorimetric, al doilea refractometric și ceilalți ingredienți, chimic.

PREPARAREA TINCTURILOR ÎN LABORATOARELE GALENICE PRIN METODA DE PERCOLARE MODIFICATĂ ȘI ÎNTREBUINȚAREA ALCOOLULUI RECUPERAT

M. M. Iampolskaia, E. L. Margulis și V. I. Gorodinskaia

Aptecinoe delo (U.R.S.S.), 1956, nr. 2, p. 38—40

Autorii propun un procedeu de preparare a tincturilor după o metodă care nu le schimbă proprietățile, ele fiind corespunzătoare Farmacopeei Sovietice VIII. Avantajele procedeului constau în : folosirea unei cantități de acool cu 10—15% mai mică, reducerea duratei ciclului de preparare și micșorarea timpului de lucru pentru percolare. Prin procesul de regenerare a alcoolului (distilare cu aburi), consumul pentru prepararea a 100 kg tinctură scade cu 2—4 kg față de normele aprobate.

DATE CU PRIVIRE LA PREPARAREA EMULSIILOR PRIN AGITARE

I. Ellö

Acta Pharmaceutica Hungarica (R.P.U.), 1956, nr. 2, p. 72

Autorul a stabilit metoda de preparare, prin simpla agitare, a trei feluri de emulsii destinate uzului intern : ulei de parafină untură de pește și ulei de ricină.

În acest scop au fost folosiți ca emulgatori : mucilagul de gumă arabică, tinctura de saponarie, iar ca pseudoemulgator, tragacanta.

Redăm mai jos metoda generală de preparare.

Într-o sticlă medicinală uscată se amestecă, prin agitare, 0,5 p. tinctură de saponaria, 32 p. mucilag de tragacantă și 3 p. mucilag de gumă arabică. La acest amestec se adaugă în 5—6 porțiuni 50 p. ulei, agitînd de fiecare dată 1 minut ; se completează cu apă la 100 p. și se agită din nou 1 minut.

Mucilagul de tragacantă folosit se prepară după următoarea formulă : 2,5 p. tragacantă pulv. se suspendă prin agitare în 10 p. glicerină, se adaugă imediat într-o singură porțiune 80 p. apă la 50—60^0, în care se dizolvaseră 0,3 p. acid benzoic ; se agită puternic.

Emulsiile astfel preparate s-au dovedit corespunzătoare și după un interval de 5 luni.

DIRECTIVE, DIN PUNCT DE VEDERE AL PRACTICII FARMACEUTICE, CU PRIVIRE LA STERILIZARE

F. Hagelstein

Die Pharmazie (R.D.G.), 1956, nr. 5 și 6, p. 296—304 ; 396—406

Avînd la bază lucrările efectuate de H. Schmidt și A. Fischer (*Pharm. Ind.*, 1955, 83), autorul dă publicității două articole în care discută o serie de aspecte ale problemei sterilizării.

În primul articol se fac considerații critice cu privire la articolul 17 din Farmacopeea Germană VI și se prezintă procedeul revizuit, cu descrierea detaliată a tehnicii de filtrare sterilă și a metodelor de sterilizare pentru soluțiile medicamentoase termostabile și termolabile. În continuare se menționează trei metode de sterilizare: metode care urmăresc o sterilitate absolută, metode pentru substanțele termo- și chemolabile și metode prin care se obține o sterilizare satisfăcătoare.

În al doilea articol se descrie tehnica de sterilizare a fiolelor de zahăr de amidon, novocaină, sînge conservat etc. Se discută apoi și se indică metodele de sterilizare pentru soluții de colinclorat, acid ascorbic, glutaminat de sodiu, tiosulfat de sodiu, soluții apoase de alcaloizi, acid paraaminosalicilic, care ar trebui introduse în farmaciile din R.D.G. De asemenea, se preconizează patru metode generale de sterilizare, completate cu un tabel în care se rezumă, conform datelor din literatură, aplicațiile acestor metode la peste 100 de medicamente în soluții apoase.

ACȚIUNEA HIDROXILAMINEI FAȚĂ DE BACTERII

Th. Elsässer

Die Pharmazie (R.D.G.), 1956, nr. 6, p. 391—395

Se cercetează acțiunea hidroxilaminei, în concentrații gradate, asupra a 24 de tulpini de bacterii, ajungîndu-se la concluzia că hidroxilamina este bactericidă, în funcție de mediul de nutriție și de pH. Limitele de rezistență pentru diferitele bacterii sînt foarte apropiate. Articolul expune sistematic principiul metodei și modul de lucru.

INDICAȚII CU PRIVIRE LA METABOLISMUL MEDICAMENTELOR

B. B. Brodie

Journal of Pharmacy and Pharmacology (Anglia), 1956, nr. 1, p. 1—16

Articolul discută natura mecanismelor care stau la baza limitării duratei de acțiune a medicamentelor ; acțiunea celor mai multe medicamente se termină în organism prin biotransformare sau metabolism. Studiul metabolismului medicamentelor este interesant din punctul de vedere al explicării modului de acțiune al substanțelor medicamentoase, al elucidării proceselor biochimice produse în organism și al elaborării de noi compuși. Articolul expune cercetările efectuate cu privire la încercările de a stabili căile de metabolism ale medicamentelor, pornind de la ideea că dacă mai multe metabolisme ale unor medicamente sînt susceptibile la același inhibitor, ele au anumiți factori comuni ; în continuare se vorbește despre efectul inhibitorilor asupra metabolismului diverselor medicamente. Se prezintă apoi studiile cu privire la relația dintre diferența de specii și metabolism, ca și cu privire la rolul sistemelor enzimatice.

O METODĂ DE SEPARARE ȘI IDENTIFICARE A SUBSTANȚELOR VOLATILE PRIN CROMATOGRAFIA GAZ-LICHID

A. T. James

Journal of Pharmacy and Pharmacology (Anglia), 1956, nr. 4, p. 232—240

Unul dintre cele mai recente progrese în analiza farmaceutică îl constituie introducerea cromatografiei gaz-lichid pentru separarea și identificarea acizilor grași volatili, metodă sugerată de Martin și Synge și elaborată de James și Martin. Sistemul folosește coloane subțiri și lungi de sticlă sau metalice, umplute cu kiselgur, pe a cărui suprafață este distribuit stratul de lichid staționar ; faza mobilă a cromatogramei este gazoasă. Substanțele de separat se aplică pe partea superioară și se lucrează sub presiunea unui curent de azot. Separarea are loc în raport cu volatilitatea relativă a substanțelor în lichidul staționar, iar identificarea se face la ieșirea din coloană. Avantajele metodei par a fi rapiditatea, în cazul separărilor dificile, posibilitatea aplicării ei la substanțe care distilă, folosirea unei aparaturi simple și a unor cantități minimale (micrograme).

Articolul descrie aparatura și procedeul de lucru utilizat la identificarea vaporilor produși de substanțele ionizate, prin măsurarea conductibilității termice a gazelor care ies din coloană și prin compararea, cu ajutorul unui densimetru, a densității curentului de gaz cu o sursă de referință. În completare, se expun cîteva aplicații ale acestei metode : separarea acizilor grași și a esterilor, separarea bazelor volatile, discutîndu-se, de asemenea, factorii care influențează separarea.

TITRĂRI ELECTROMETRICE

A. Anastasi, U. Gallo, E. Mecarelli și L. Novacic

Journal of Pharmacy and Pharmacology (Anglia), 1956, nr. 4, p. 241—255

Acest studiu ia în discuție lucrările publicate începînd din 1951, în domeniul titrărilor electrometrice farmaceutice; se menționează avantajele acestor metode: observarea obiectivă a punctului final, aplicabilitatea la soluții colorate și tulburi, precum și la soluții foarte diluate (se efectuează titrări cu 0,03—0,04 ml soluție).

Se trec în revistă titrările potențiometrice (pentru amine aromatice, amine alifatice, halogeni, acizi liberi sau combinați, alcaloizi), titrările conductometrice, metodele de determinare în medii neapoase, metodele polarografice (pentru substanțele organice cu metale, vitamine, steroizi, alcaloizi, antibiotice, sulfamide, barbiturice, ioduri, hidrazida acidului izonicotinic), polarografia oscilografică, precum și metodele culometrice și titrările la înaltă frecvență.

Articolul constituie o excelentă punere la punct a materialului utilizat în analiza fizico-chimică și este deosebit de interesant pentru cercetătorii care lucrează în acest nou domeniu experimental.

NOTA ASUPRA DETERMINĂRII FOSFATULUI DE SODIU

C. G. Buttler și P. H. B. Ingle

Journal of Pharmacy and Pharmacology (Anglia), 1956, nr. 4, p. 264—265

După ce se discută critic metoda de dozare a fosfatului de sodiu prevăzută de Farmacopeea Britanică 1953, arătîndu-se că punctul final este nesatisfăcător, se recomandă un sistem mixt de indicatori, format din 4 p. verde de brom-crezol și 1 p. roșu de metil; citirile se compară cu un standard compus din 1 ml indicator + 120 ml soluție tampon, la pH = 4,5.

STRUCTURA ȘI SINTEZA PEPTIDELOR NATURALE

F. A. Robinson

Journal of Pharmacy and Pharmacology (Anglia), 1956, nr. 5, p. 297—308

Cercetarea proteinelor și a polipeptidelor ca substanță cu activitate biologică specifică este o preocupare recentă și ea cuprinde studiul insulinei, hormonilor hipofizari, antibioticelor etc. Încercările pentru elucidarea structurii polipeptidelor au progresat rapid din 1945 pînă astăzi, prin aplicarea cromatografiei pe hîrtie, metodă care a făcut posibilă identificarea grupării amino-acide terminale și determinarea succesiunii amino-acizilor în lanț.

Articolul începe cu purificarea polipeptidelor și stabilirea structurii prin degradare a tirocidinei, antibioticelor peptidice, oxitocinei și vasopresinei, α-corticotrofinei și sfîrșește cu descrierea structurii, recent stabilită, a insulinei.

Autorul expune apoi succint încercările de stabilire, prin sinteză, a structurii polipeptidelor, discutînd principiul și metodele folosite din 1901 (Fourneau și Fischer) pînă în prezent; se descriu apoi sintezele decapeptidei antibacteriene, glutationului, oxitocinei care constituie o schemă de lucru pentru sinteza altor peptide la fel de complexe cum ar fi, de pildă, insulina.

DOZAREA CLORAMFENICOLULUI ÎN PREPARATELE FARMACEUTICE CU AJUTORUL UNEI TEHNICI SIMPLE ÎN CONTRACURENT

A. Brunzell

Journal of Pharmacy and Pharmacology (Anglia), 1956, nr. 5, p. 329—333

Lucrarea expusă la al XVI-lea Congres al Federației internaționale farmaceutice din septembrie 1955, de la Londra, discută despre posibilitățile dozării chimice a cloramfenicolului în preparatele farmaceutice.

Începînd cu comentarea monografiilor din Farmacopeea Britanică, Farmacopeea Internațională și normele interne ale S.U.A., articolul trece în revistă metodele neoficiale cantitative publicate în literatură, metode care utilizează proprietățile chimice ale moleculei, fără izolarea ei; dozare polarografică, cu reducerea grupei nitro; fotometrică, prin diazotare sau oxidare cu acid periodic; titrimetrică, determinînd porțiunea cloracetică.

Se comunică apoi analizele pentru amestecuri care folosesc tehnica în contracurent, indicîndu-se coeficienții de distribuție în solvenții adecvați pentru capsule, pulberi, colire, injecții, picături, unguente și supozitoare, precum și procedeul de determinare a gradului de hidroliză al cloramfenicolului în preparatele care conțin apă.

În încheiere, se comentează critic metoda de extracție a cloramfenicolului din

unguente, metodă recomandată de normele interne ale S.U.A.

Chimist *Mariana Georgescu*
Sectorul de documentare din Institutul de cercetări farmaceutice, București.

DETERMINAREA VOLUMETRICĂ A GANTRIZINEI

J. Blazék

Ceskoslovenska Farmacia (R. Cehoslovacă) 1956, p. 26

Dozarea 5-sulfonilamino-3, 4-dimetilisoxazolului se bazează pe precipitarea acestuia cu azotat de argint.

Excesul de azotat de argint se dozează cu rodanat de amoniu.

Metoda de lucru : 1 ml soluție injectabilă se tratează, într-un balon de 100 cm^3, cu 50 ml alcool (în concentrație de 55%) și 0,3 g tetraborat de sodiu.

Se amestecă și se adaugă dintr-o biuretă 40 ml azotat de argint și se completează cu apă pînă la 100 ml. Se amestecă și se filtrează printr-un filtru uscat. Primii 20 ml se aruncă, apoi la 25 ml filtrat se adaugă 3 ml azotat de argint concentrat, 3 ml alaun feric ; se titrează excesul de argint cu sulfocianură de amoniu.

1 ml azotat de argint 0,1 n corespunde la 0,0267304 g gantrizină. Precizia = ± 1,6%.

Dozarea în tablete. Se cîntărește o cantitate de tablete corespunzînd la 400 mg substanță activă, se extrage cu alcool (în concentrație de 55%) într-un balon cotat și se procedează după tehnica descrisă mai sus.

DOZAREA VOLUMETRICĂ A 6-MERCAPTOPURINEI

J. Blazék

Ceskoslovenska Farmacia (R. Cehoslovacă) 1956, p. 29

Dozarea 6-mercaptopurinei se bazează pe precipitarea acesteia cu azotat de argint titrat ; excesul de azotat de argint se determină cu rodanat de amoniu.

Metoda de lucru. Se cîntărește o cantitate de tablete corespunzînd la 250 mg mercaptopurină (circa 5 tablete) ; se adaugă 50 ml apă, 15 ml amoniac 10% și 50 ml azotat de argint 0,1 n ; se completează la semn pînă la 250 ml.

Se amestecă și se filtrează printr-un filtru uscat.

Primii 20 ml de filtrat se aruncă, apoi, la 50 ml filtrat limpede, se adaugă acid azotic pînă la reacție slab acidă, după care se mai adaugă 2 ml alaun feric și excesul de azotat de argint se titrează cu sulfocianură de amoniu.

1 ml azotat de argint corespunde la 8,5095 mg mercaptopurină (monohidrat).

PREPARAREA SOLUȚIILOR COLOIDALE DE IZOTOPI DE AUR RADIOACTIVI

D. H. Kanitz

Die Pharmaseutische Industrie (R.D.G.), 1956, nr. 1, p. 33

Soluțiile coloidale de izotopi de aur radioactivi destinate scopurilor terapeutice se prepară prin reducerea sărurilor de aur cu acid ascorbic, în prezența polivinilpirolidonului, ca protector de coloid.

Prin această metodă se obțin soluții coloidale radioactive cu concentrații pînă la 3 mg aur/ml ; în schimb, folosind gelatină ca protector de coloid, nu s-a putut ajunge la asemenea concentrații.

Soluțiile obținute sînt indicate mai ales la administrarea intravenoasă, putînd fi totuși utilizate și pe altă cale.

Soluțiile sterilizate se păstrează timp nelimitat, fără a se descompune.

AURUBINUL, UN MEDICAMENT ANTIREUMATISMAL

H. Kleinsorge

Pharmazeutiske Zentralhalle (R.D.G.) 1956, nr. 2, p. 80

Preparatul numit aurubin, utilizat în tratamentul reumatismului, se compune din două feluri de drajeuri care se administrează concomitent, *per os :*

I. Drajeuri de culoare roșie :	
Aurotetraclorură de rubidiu . .	0,001 g
Clorhidrat clorurat de creatinină	0,001 g
Clorură de zinc	0,001 g
Creatinină	0,005 g
Clorură de amoniu	0,080 g
II. Drajeuri de culoare albă :	
p.aminobenzoat de cupru . . .	0,001 g
Cobalto-dihistidină	0,005 g
Clorură de cobalt oxidulată . .	0,015 g
Difosfat de calciu	0,015 g
Gluconat de fier	0,060 g
Iodură de potasiu	0,060 g

Acest preparat are toxicitate redusă și se resoarbe ușor în organism.

Efectul terapeutic al produsului se bazează pe acțiunea sărurilor de aur, a căror

concentrație, prin administrare *per os*, se menține relativ scăzută față de nivelul care poate fi atins prin aplicarea parenterală ; în schimb, concentrația medicamentului este mai constantă decît la folosirea parenterală.

Tratamentul cu sărurile de aur trebuie aplicat un timp mai îndelungat ; rezultatele obținute cu acest preparat sînt mai favorabile și de mai lungă durată decît cele realizate cu alte medicamente antireumatice.

UTILIZAREA ESTERILOR ACIDULUI GALIC CA ANTIOXIDANȚI

Pharmazeutische Zentralhalle (R.D.G.) 1956, nr. 3, p. 111

Esterii p-oxibenzoici sînt agenții potriviți pentru conservarea medicamentelor. Aceste substanțe sînt însă puțin eficace pentru apărarea produselor împotriva alterărilor provocate de oxigen, ca rîncezirea substanțelor grase etc. Gruparea hidroxilică din acidul oxibenzoic care acționează ca antioxidant nefiind îndestulătoare, este necesar un adaos de substanțe cu radical amino sau hidroxil. Aceste substanțe au acțiune antimicrobiană mult mai slabă decît esterul acidului p-oxibenzoic, din care cauză nu pot fi utilizate pentru conservare. În ultima vreme, constatîndu-se acțiunea antimicrobiană în plante a esterilor acidului galic (acid 3, 4, 5—trioxibenzoic), aceștia au atras atenția cercetătorilor.

Prezența galatului de metil s-a identificat în frunzele plantei *Koelreuteria paniculata*, a galatului de etil, în *Haematoxilon campechianum*, în două specii de salcîm etc.

Cercetările au dovedit că acizii oxibenzoici sînt mai potriviți ca agenți de conservare decît acizii aminobenzoici.

Pentru conservarea alimentelor se utilizează mai ales galații de metil și de etil. Se întrebuințează și galatul de nonil (nipagalin N), galatul de dodecil (nipagalin L. A.) galatul de n-hexadecil (nigalin C. E.), galatul de n-octadecil (nipagalin S.T.).

GUMA ARABICĂ, EXCIPIENT LA PREPARAREA OVULELOR

V. Cejka

Chemisches Zentralblatt (R.D.G.) 1956, nr. 6, p. 1 669

La tratamentul trihomonadelor vaginale în care se folosesc ovulele s-a constatat că rezultate mai bune se obțin cu preparatele în care untul de cacao a fost înlocuit cu gumă arabică.

Untul de cacao topit nu este reținut de țesuturile mucoase ; guma arabică, dimpotrivă, rămîne mai mult timp pe aceste țesuturi, cedînd mediului înconjurător substanța terapeutică dizolvată.

UN PRODUS NOU PENTRU DEZINFECTAREA AERULUI : 2-OXIPROPILCICLOHEXANOL

L. Grün

Chemisches Zentralblatt (R.D.G.), 1956, nr. 6, p. 1 670

Acest produs, în stare de vapori, distruge *Bacterium coli, Bacterium prodigiosum, Sarcina lutea, Staphylococcus albus* etc.

Deși produsul este insolubil în apă, activitatea lui este egală cu a trietilenglicolului.

DETERMINAREA CAMFOREI ÎN PREPARATE FARMACEUTICE

H. Mital și K. Geind

Journal of Pharmacy and Pharmacology (Anglia), 1956, nr. 1, p. 37

Metoda de dozare se bazează pe condensarea camforei cu clorhidrat de hidroxilamină ; după terminarea reacției se determină acidimetric excesul de hidroxilamină.

Preparatele care conțin camfor se refluxează cu hidroxilamină în etanol de 90^0 timp de 4 ore și în prezență de bicarbonat de sodiu ; se răcește, iar refrigerentul se spală cu benzină ușoară.

Pentru neutralizarea excesului de bicarbonat de sodiu și pentru transformarea hidroxilaminei neconsumate în clorhidrat, se adaugă acid clorhidric 0,2 n. Apoi, pentru determinarea hidroxilaminei care nu a intrat în reacție, se titrează cu acid clorhidric 0,2 n, în prezența fenolftaleinei.

Concomitent se face și titrarea probei martor.

Prin această metodă se poate determina cantitatea de camfor în soluții alcoolice, în ulei de terebentină și în linimente.

Reactivi

1. Hidroxilamină : 4 g hidroxilamină se distilă în alcool de 90^0 și se completează la 100 ml.
2. Alcool fără aldehide.

Farm. dr. *V. Cuculescu*
Institutul de cercetări chimico-farmaceutice, București

SOLUŢIA DE COLARGOL ŞI APĂ BORICATĂ ASOCIATE CU PENICILINĂ

T. Harozanova

Farmacia (R. P. Bulgaria), 1956, nr. 2, p. 33—36

Soluţia de colargol 1—2% (pH=7) şi de apă boricată 3% (pH=4—5) nu inhibă dezvoltarea culturilor de *Staphylococcus aureus*. În aceleaşi condiţii, o soluţie apoasă de penicilină care conţine 0,015 u.i. prezintă acţiunea bacteriostatică.

Pornind de la aceste considerente, s-a pus problema combinării soluţiilor oftalmice de mai sus cu penicilină.

În cursul unor experienţe efectuate cu microorganismul menţionat, autorul a stabilit că soluţia de acid boric 3% a diminuat acţiunea bacteriostatică a penicilinei cu 50% în prima zi; în a doua zi acţiunea inhibitoare a penicilinei a putut fi obţinută numai cu o cantitate de zece ori mai mare, iar în curs de 5 zile chiar şi soluţiile cu un conţinut de 0,5 u.i. penicilină şi-au pierdut acţiunea.

În cazul soluţiilor de colargol 1—2%, acţiunea penicilinei a scăzut numai a treia zi; soluţiile cu un conţinut de 0,6 u.i. penicilină s-au dovedit active chiar după 25 de zile, timp după care antibioticul a început să fie inactivat.

EXPLORAREA STAŢIUNILOR NATURALE DE MĂTRĂGUNĂ (ATROPA BELLADONNA)

N. Stoianov şi B. Abramova

Farmacia (R. P. Bulgaria), 1956, nr. 3, p. 26

În R. P. Bulgaria se prelucrează anual cca. 40 000 kg rădăcină şi 30 000 kg frunze uscate de mătrăgună *(Atropa Belladonna* L.)

Dată fiind importanţa recoltării din flora spontană, autorii au explorat staţiunile de *Atropa* din ţară. Au efectuat cercetări în 264 de staţiuni naturale (printre care 43 de staţiuni noi), reprezentînd un teritoriu de 1 924 hectare (dintre care 717,8 hectare revin staţiunilor noi).

STUDIUL FARMACOLOGIC AL RĂDĂCINII DE HREAN (COCHLEARIA ARMORACIA)

P. Peicev şi I. Koen

Farmacia (R. P. Bulgaria), 1956, nr. 3, p. 36

Extractul apos de rădăcini de hrean micşorează tensiunea arterială şi acţionează asupra muşchilor netezi. Această acţiune n-a putut fi observată la extractul alcoolic.

O NOUĂ REACŢIE DE CULOARE A ANTIPIRINEI

N. P. Iavorski

Aptecinoe delo (U.R.S.S.), 1956, nr. 4, p. 40—41

La o cantitate mică de antipirină (1—2 mg) se adaugă 0,5 ml soluţie alcoolică de xanthidrol (5%) şi 1—2 picături de acid clorhidric. Se încălzeşte la fierbere timp de cîteva secunde. În cursul încălzirii se produce o coloraţie roşie-violacee, care se menţine timp de cîteva zile.

Reacţia descrisă poate servi la identificarea, fără o separare prealabilă, a antipirinei în amestecuri de prafuri.

Autorul a întrebuinţat-o cu succes la identificarea antipirinei pe lîngă piramidon, fenacetină, aspirină, luminal, codeină, cafeină, cafeină şi salicilat de sodiu, cafeină şi benzoat de sodiu.

TIMPUL DE RECOLTARE LA HELLEBORUS PURPURASCENS

P. I. Oniţev

Aptecinoe delo (U.R.S.S.), 1956, nr. 4, p. 42—43

Cu ajutorul metodei pe broască *(Rana temporaria)* s-a dozat activitatea biologică a diferitelor organe de spînz *(Helleborus purpurascens* W. et K) în tot timpul perioadei de vegetaţie.

Activitatea biologică a unui gram materie uscată exprimată în unităţi-broască a fost: la rizom cu rădăcină 1 000, la seminţe 200, la frunze 100, la flori 500 şi la peţiolul frunzelor 33.

Rădăcinile au dovedit cel mai ridicat conţinut în principii active, după maturizarea seminţelor, adică la sfîrşitul perioadei de vegetaţie (sfîrşitul lunii septembrie, epocă de recoltare recomandată de autor). De asemenea, se propune ca, pe lîngă rădăcini, să se valorifice şi frunzele recoltate spre sfîrşitul anotimpului de toamnă.

Farm. *Elisabeta Rácz-Kotila*
Tg. Mureş

In atenția autorilor

In vederea îmbunătățiri muncii redacționale, pentru a se putea tipări revista la timp și în condiții tehnice cît mai bune, se recomandă autorilor ca la întocmirea articolelor să țină seama de următoarele indicații:

1. Articolele vor fi scrise la mașină pe o singură față, la două rînduri, cu o margine lată de 4 cm în stînga textului. Articolele se vor trimite în dublu exemplar, din care unul va fi în mod obligatoriu originalul, și vor fi scrise cu noua ortografie a R.P.R. Nu se admit articole scrise pe foiță sau avînd ștersături ori modificări în text. Articolele se trimit la adresa: Societatea științelor medicale, str. Progresului nr. 8, Raionul „Gheorghe Gheorghiu-Dej", București.

Pe prima pagină se vor menționa:

a) titlul articolului;

b) pronumele și numele autorului;

c) denumirea instituției în care s-a făcut lucrarea;

d) dacă lucrarea a fost comunicată la S.S.M. se vor menționa filiala, secția si data comunicării.

2. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorului (la sfîrșit, scrisă citeț) și adresa lui exactă, pentru a se putea trimite eventualele observații, precum și retribuția corespunzătoare.

3. Articolele nu vor depăși:

a) 4 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note;

b) 6 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnică și inovații;

c) 8 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experiență;

d) 10 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale;

e) 18 pagini dactilografiate pentru referate generale;

f) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice.

4. Expunerea trebuie să fie clară și concisă, fără cuvinte și fraze inutile.

Se recomandă autorilor următorul plan: definiție și delimitarea subiectului, expunerea tehnicilor și a rezultatelor; discuții; concluzii și rezumate; *referințe bibliografice.*

Se recomandă utilizarea cifrelor relative (procentuale) și nu a celor absolute.

5. Articolele trebuie minuțios controlate de către autori, întrucît corectura nu se trimite autorului. Se vor verifica:

a) cifrele totalurilor și procentele; se va controla dacă cifrele cuprinse în tabele corespund ce cele din text;

b) se vor da indicații cu privire la titluri și subtitluri;

c) expunerea cazurilor clinice, descrierea unei tehnici și în general părțile care nu sînt esențiale pentru argumentația lucrării vor fi însemnate pe marginea stîngă cu o linie verticală și cu mențiunea „literă mică";

d) tabelele vor fi numerotate cu cifre romane;

e) fotografiile, desenele, schițele, diagramele vor fi însemnate cu cifre arabe;

f) microfotografiile și desenele după microscop vor trebui să fie însoțite de indicația măririi;

g) se va arăta care desene, grafice, schițe etc. pot fi micșorate;

h) radiografiile vor fi însoțite de o schemă explicativă;

i) în cuprinsul textului se va menționa precis locul unde trebuie introdus tabelul sau desenul.

6. Tot materialul grafic (fotografii, desene, schițe, diagrame) trebuie să fie cît

mai redus, limitîndu-se la strictul necesar. Fotografiile vor fi de contrast, desenele precis executate, iar schiţele şi diagramele făcute în tuş. Nu se primesc schiţe sau desene colorate.

Pe versoul desenului sau fotografiei se scriu: titlul articolului, numele autorului, numărul de ordine, precum şi menţiunea „sus" şi „jos".

Materialele grafice vor fi însoţite de legendele figurilor respective, precum şi de un borderou separat cuprinzînd toate legendele figurilor, semnat, în care se vor indica numerele şi locul lor în manuscris. Materialul grafic şi borderoul se pun într-un plic pe care se notează titlul articolului şi numele autorului şi se anexează la manuscris.

Figurile fără legendă sau fără indicaţii în text nu vor fi publicate.

7. Articolele originale vor fi însoţite de un rezumat care să nu depăşească 10 rînduri dactilografiate; nu se vor publica rezumate mai mari. — Aceste rezumate urmează să fie traduse în limbile: engleză, franceză, germană şi rusă.

8. Bibliografia va fi dată în ordine alfabetică şi va cuprinde: — pentru cărţi: autorul, titlul în limba originală (cu caractere latine), ediţia, anul, editura;

— pentru reviste:

a) numele autorului (numele, apoi pronumele sau iniţiala);

b) titlul academic al autorului, dacă e menţionat în articol (academician, profesor);

c) numele revistei, subliniat (în limba originală; în cazul celor sovietice, în transcriere fonetică);

d) luna (facultativ);

e) anul editării;

f) volumul;

g) numărul revistei;

h) pagina unde se găseşte articolul.

Prescurtările titlurilor revistelor se vor face conform uzanţelor internaţionale.

In bibliografie se vor include numai acele lucrări care se găsesc menţionate în articol.

9. Nu se admit prescurtările în text, în afară de cele de uzanţă internaţională.

10. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

11. Pentru referatele din literatura străină se cer următoarele condiţii:

a) să intereseze un număr cît mai mare de cititori;

b) să fie publicate într-o revistă care a apărut recent;

c) să fie prezentate în modul următor:

α) *titlul articolului referat în limba romînă;*

β) *autorul;*

γ) *titlul revistei în limba de origine (în cazul revistelor sovietice, în transcriere fonetică), numărul revistei, anul, luna, pagina;*

δ) *referarea articolului respectiv în 15—45 de rînduri;*

ε) *numele şi pronumele (iniţială) ale referentului (fără nici un titlu).*

12. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorului.

13. Redacţia va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea sau neacceptarea articolului, ori eventual despre necesitatea modificării lui.

EDITURA MEDICALĂ,
Str. Aristide Briand 7
Raionul „I. V. Stalin"

Societatea ştiinţelor medicale,
Str. Progresului nr. 8
Raionul „Gh. Gheorghiu-Dej"

I. P. 2, c. 3568

C. — 8

E. 2159

R

KAT

Institut. de Documentare Tehnică
BUCUREȘTI
ОБМЕН - CHANGE
VYMENA - WYMIANA
TAUSCH - CMEHA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII ȘTIINȚELOR MEDICALE DIN R.P.R.

2

MARTIE — APRILIE 1957

EDITURA MEDICALĂ — STR. ARISTIDE BRIAND, 7
BUCUREȘTI

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor responsabil: Conf. E. PUŞCARU
Redactor responsabil adjunct: Farm. ELENA AITEANU
Secretar de redacţie: Farm. GRAZIELLA BAICU-HEGYESI

MEMBRI

Col. farm. dr. C. APREOTESEI, farm. E. BUNEA, farm. V. CIOCANELEA, farm. dr. D. GR. CONSTANTINESCU, farm. M. DUICULESCU, farm. dr. P. GOTTERBARM-Timişoara, farm. dr. C. ICHIM-Iaşi, prof. N. IOANID, conf. P. IONESCU-STOIAN, prof. I. MANTA-Cluj, prof. C. MAIOROVICI-Cluj, prof. L. MARTÓNFI-Tg. Mureş, farm. N. MAXIMESCU, prof. GH. NICULESCU, farm dr. N. POPOVICI, farm. G. RÁCZ-Tg. Mureş, farm. D. TUDORAN, farm. I. VOICULESCU Timişoara

EDITURA MEDICALĂ
Str. Aristide Briand nr. 7
Telefoane: 3.61.06 — 6.48.89 — 3.15.89
Bucureşti

Országos Műszaki Könyvtár TULAJDONA

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂŢII ŞTIINŢELOR MEDICALE

Redacţia: Bucureşti, Str. Progresului nr. 8 — Telef. 4.10.82

ANUL V MARTIE 2 APRILIE 1957

S U M A R

Conf. P. IONESCU-STOIAN — Despre lucrările ştiinţifice prezentate la Congresul de farmacie din Varşovia 99

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Farm. dr. E. CIONGA, farm. dr. VIORICA CUCU, farm. ELENA TARPO — Extragerea sparteinei din *Sarothamnus scoparius* Koch. indigen şi prepararea sulfatului de sparetină oficinal 105

Farm. dr. N. ŢUCHEL — Contribuţii la studiul stabilităţii cristalohidraţilor medicamentoşi 114

Farm. dr. I. POLOVRĂGEANU, farm. dr. V. CIOCĂNELEA, farm. M. MIHĂILESCU — Înlocuirea în soluţiile injectabile uleioase a alcoolului benzilic cu benzoatul de etil 123

Farm. I. SIMITTI, dr. R. PETREANU, GH. MORARIU, E. KOVÁCS, Cluj — Date în legătură cu prepararea, sub formă de pulberi, a unor medii de cultură microbiană. 126

TEHNICĂ. RAŢIONALIZAREA MUNCII

Farm. dr. H. VARCOVICI, farm. DORA BRAEŞTER-MARCU — Despre prezenţa substanţelor pirogene în soluţiile injectabile. 130

Ing. dr. I. POPA, dr. H. LEIBA — Despre siliconare 136

Farm. GH. CISMĂRESCU, Craiova — Formula Kurlow şi interpretarea analizei chimice a apei minerale. 142

Farm. AL. PASTIA, mecanic şef R. SCHULTZ, Solca — Malaxor pentru prepararea unor forme farmaceutice. 146

PROBLEME ÎN DISCUŢIE

Farm. D. TUDORAN — Pentru o cît mai judicioasă utilizare a cadrelor farmaceutice. 151

MEDICAMENTELE NOASTRE

Farm. dr. N. RADU — Substanţe medicamentoase cu acţiune anticoagulantă. 156

* * * — Vitamina B_6 ; Parkinsan. 163

ISTORIA FARMACIEI. FARMACOPEEA

* * * — Apariţia ediţiei a VII-a a Farmacopeei Romîne 167

DIN LITERATURA UNIVERSALĂ DE SPECIALITATE

ACTIVITĂŢI ŞTIINŢIFICE

Despre lucrările ştiinţifice prezentate la Congresul de farmacie din Varşovia

Conf. **P. Ionescu-Stoian,**
directorul Institutului de cercetări farmaceutice, Bucureşti

În urma invitaţiei Societăţii de farmacie din Polonia, ţara noastră a fost şi ea reprezentată la cel de al III-lea Congres de farmacie, care s-a desfăşurat la Varşovia, între 17 şi 19 septembrie 1956.

Din cauza unor defecţiuni ivite în ultimul moment, au participat numai doi delegaţi romîni, deşi, faţă de volumul şi multitudinea lucrărilor anunţate, ar mai fi fost necesară, spre a se putea lua parte la activitatea tuturor secţiilor, şi prezenţa unui specialist în sinteză, a unui analist, unui farmacognost şi a unui istoriograf.

Chiar din primul moment al sosirii noastre în Polonia, am fost profund impresionaţi de eforturile şi curajul cu care polonezii îşi reconstruiesc patria şi fericiţi pentru prilejul oferit de a cunoaşte acest brav popor prieten, unit în acţiunea eroică de refacere a distrugerilor provocate de război.

De asemenea, am fost foarte impresionaţi de deosebita atenţie acordată şi entuziasmul depus pentru reuşita acestui congres, la care am avut prilejul să cunoaştem pe colegii polonezi şi realizările lor şi să stabilim valoroase legături cu delegaţii celorlalte ţări participante.

Congresul de farmacie din Polonia a fost deschis, în sala festivă a Palatului culturii din Varşovia, de profesor S. Krauze. A urmat apoi referatul prof. J. Supniewski, despre: „Remedii anticanceroase", după care lucrările congresului s-au desfăşurat pe patru secţii:

— medicamente sintetice;
— plante medicinale;
— farmacie aplicată (cu subsecţia de istoria farmaciei);
— analize (cu subsecţia de studii alimentare).

După cum se va vedea, cercetările farmaciştilor polonezi au fost axate în jurul mai multor domenii ştiinţifice: sinteză, tehnică farmaceutică, analiză, studii farmacognostice şi farmacologice, cercetări microbiologice şi alimentare, toate constituind contribuţii importante, atît la progresul farmaciei poloneze, cît şi la cel al farmaciei mondiale.

Este important de semnalat, de asemenea, faptul că foarte multe cadre tinere din institute, facultăţi şi producţie au prezentat comunicări sau au făcut parte dintre colaboratorii care au contribuit la efectuarea studiilor şi la realizarea lucrărilor expuse.

Vorbind despre cercetările din domeniul sintezei, vom arăta că ele nu s-au mărginit la reproduceri de metode cunoscute, majoritatea lor s-au ca-

racterizat printr-o trăsătură de vădită originalitate, fiind totodată însoțite de experimentări farmacologice.

Studiul plantelor medicinale din flora poloneză a fost, de asemenea, larg reprezentat, în cadrul acestuia fiind expuse cercetări farmacologice și farmacognostice, metode analitice pentru determinarea conținutului în principii active, precum și observații în legătură cu dinamica acumulării principiilor active în diferite organe, în scopul stabilirii perioadei optime pentru recoltarea plantei.

Cercetările galenice au cuprins, atît aspecte legate de industria de condiționare, cît și probleme de practică farmaceutică.

Pe de altă parte, Polonia fiind o țară cu veche tradiție farmaceutică, au fost cercetate cu răbdare și perseverență bogatele izvoare documentare existente, concluziile acestei munci pretențioase și delicate, care constituie contribuții de valoare la cunoașterea trecutului farmaciei poloneze, fiind expuse în cadrul Subsecției de istoria farmaciei.

Lucrările de chimie analitică au adus și ele date noi și interesante în domeniul controlului medicamentului.

★

Dintre comunicările făcute la *Secția de sinteză,* cele prezentate de Z. Jerzmanovska au stîrnit un real interes.

Astfel, într-o primă lucrare, este descrisă sinteza a cinci glicozide ale polihidroxiflavonolilor, sinteză care a permis adîncirea studiului acestor produse (care au ca prototip rutinul).

În alte lucrări este explicat mecanismul de reacție al esterilor acidului cromon-2-carboxilului cu aminele, precum și reacția unor derivați tioureici cu cloracetona.

Același autor expune și în cadrul Secției de plante medicinale un studiu personal dedicat florilor de *Helichrysum arenarium,* și anume constituenților acestor flori, cărora li s-a stabilit acțiunea colagogă, și care au fost înscrise în Farmacopeea Poloneză ediția a III-a.

S. Biniecki și colaboratorii au sintetizat mai mulți compuși din grupul ftalazinei, piridazinei și piperazinei. Acești compuși, realizați sintetic, au fost cercetați, din punct de vedere farmacologic, de Kubikowski și colaboratorii, lucrările efectuate avînd ca scop stabilirea toxicității și acțiunii lor hipotensive. Prin experimentări făcute pe animale normotone și hipertone, s-a putut determina că unii dintre compușii sintetizați manifestă o acțiune netă hipotensivă.

B. Bobranski și colaboratorii au prezentat o lucrare de sinteză (noi derivați ai acidului barbituric) și un studiu farmacodinamic. În ultima lucrare, autorii, înlocuind gruparea metilaminică din produsele ganglioplegice cu sulf cu grupări sulfoxilice și p.fenilenice și studiind proprietățile substanțelor noi obținute, ajung la concluzia că substituțiile efectuate produc scăderea activității acestor substanțe.

H. Bojarska-Dahling și A. Swirska au descris sinteza acidului 6-metil-3,5-diiodo-2-piridon-N-acetic, precum și caracterele radioopace *in vitro* și toxicitatea substanței.

Contribuții valoroase s-au adus, de asemenea, la studiul antituberculoaselor de sinteză din grupa hidrazidei acidului izonicotinic.

Astfel, M. Eckstein și colaboratorii au prezentat un vast material cuprinzînd sinteza a 24 de substanțe, activitatea tuberculostatică *in vivo* și toxicitatea lor.

Lucrarea cuprinde descrierea unor substanțe de zece ori mai puțin toxice și de trei, patru și cinci ori mai active decît hidrazida acidului izonicotinic.

În continuare, J. Maj și M. Eckstein au prezentat un studiu chimic și farmacologic asupra acidului metiletilglutaric, a cărui acțiune este antagonistă cu aceea a derivaților barbiturici.

Secția de plante medicinale a prezentat cel mai mare număr de lucrări, ca urmare a multiplelor cercetări întreprinse în domeniul studiului florei indigene. În acest sens au fost expuse o serie de cercetări farmacognostice și farmacologice, ca și metode moderne de izolare a principiilor active.

B. Borkowski a susținut cinci comunicări, care cuprind un studiu comparativ asupra metodelor de determinare a saponinelor, aducînd, prin aceasta, o serie de contribuții interesante.

În mai multe lucrări prezentate, B. Drodz a studiat 17 mostre de *Glycyrhiza glabra* poloneză, urmărind perioada optimă de recoltare. Verificînd datele înscrise în literatură, el ajunge la concluzia că rădăcina conține cel mai mare procent de glicirizină toamna și la începutul primăverii.

Alți cercetători, ca J. Hano, studiind specia *Vinca minor,* au constatat că această plantă are un efect analog cu *Rauwolfia,* datorită alcaloidului conținut, și care are acțiune similară reserpinei.

W. Olechnowicz-Stepien, în urma studiului făcut asupra florilor de *Forsithia,* a stabilit că ele conțin o cantitate apreciabilă de glicozide flavonice (5—6,5%) putînd, de aceea, să fie considerate drept sursă pentru prepararea rutinului.

H. Gertig a arătat că din rădăcina de *Chelidonium majus* s-au obținut soluții extractive cu proprietăți fungistatice și că din soluția extractivă s-a putut izola o substanță cristalizată avînd o acțiune fungistatică de 2 000 u./mg.

Într-o altă lucrare, A. Mihaluk și colaboratorii au studiat conținutul de proazuleni în *Achileea millefolium.* Date fiind proprietățile antiflogistice deosebite ale acestui principiu activ, determinate în ultimul timp, autorul a urmărit conținutul și repartizarea azulenului în florile de *Achillea millefolium* (coada șoricelului) ; el a stabilit că planta conține 12—100 mg azulen și că, dintre toate părțile ei, florile tubulare sînt cele mai bogate în acest principiu activ.

Abordînd mult discutata problemă a dozării alcaloizilor din *Radix ipecacuanhae* și făcînd un studiu comparativ, B. Borkowski a precizat că cele mai bune rezultate se obțin prin dozarea alcaloizilor sub formă de reinecați.

Considerăm, de asemenea, deosebit de importantă lucrarea lui H. Romanowski în legătură cu identificarea și izolarea, prin metoda cromatografică, a alcaloizilor din *Leonuri cardiacae.* Pînă în prezent există puține date în legătură cu compoziția chimică a acestei plante, folosită de medicină în afecțiunile cardiace.

Lui H. Romanowski îi revine meritul de a fi izolat și identificat, folosind cromatografia de adsorbție (pe bioxid de siliciu), o serie de alcaloizi din această plantă.

Un loc important în preocupările farmaciștilor polonezi l-au ocupat și problemele de fiziologie vegetală.

Astfel, H. Gertig a urmărit timp de 2 ani dinamica acumulării alcaloizilor din *Chelidonium majus* în timpul perioadei vegetative, ajungînd la următoarele concluzii : planta cultivată este mai bogată în alcaloizi ; alca-

loizii se acumulează în toate părţile plantei ; sediul sintezei principiilor active este rădăcina.

Totodată, J. Kozlowski, studiind acumularea uleiului esenţial în rizomurile de *Acorus calamus* L., a precizat că planta conţine cea mai mare cantitate de ulei în lunile iunie-iulie.

Un mare interes a prezentat şi lucrarea susţinută de L. Kuczvnski şi colaboratorii, în legătură cu separarea cromatografică a alcaloizilor din *Secale cornutum*. Autorii au elaborat o metodă cromatografică, în care oxidul de magneziu este folosit ca adsorbant pentru separarea şi determinarea analitică a alcaloizilor din acest drog.

La *Secţia de farmacie aplicată* s-au prezentat mai multe comunicări, al căror obiectiv principal a fost obţinerea de noi preparate medicamentoase şi contribuţii la ameliorarea unor operaţii galenice.

Cele mai multe dintre lucrările prezentate au aparţinut domeniului formelor farmaceutice preparate pe cale extractivă. Dintre acestea, cităm studiul larg al prof. F. Modrzejewski şi al colaboratorilor săi asupra unor infuzii şi decocturi, în care se aduc precizări şi contribuţii la obţinerea infuziei de valeriană, de *Uva ursi,* decoctului de condurango, precum şi a preparatelor din droguri care conţin saponine şi alcaloizi.

În altă lucrare, F. Najmanowicz, urmărind să stabilizeze extractele apoase de secară cornută, a constatat că acidul ascorbic este un bun stabilizant pentru alcaloizi.

Prepararea extractului de beladonă a preocupat, atît pe Z. Kubiac, cît şi pe K. Debicka şi F. Kaczmarek, care, în comunicările lor, au prezentat date relative la dinamica procesului extractiv şi mai ales la studiul izotermelor de adsorbţie a umidităţii. Pe baza rezultatelor obţinute, ei vin cu o serie de observaţii, sugerînd modificarea metodei cromatografice prevăzute în Farmacopeea Poloneză.

În cadrul acţiunii de valorificare a plantelor medicinale indigene, W. Raszejowa a întreprins un studiu complex asupra cojii de *Viburnum opulus* polonez. Comunicarea prezentată conţine o parte farmacognostică, una galenică (privitoare la prepararea de extracte lichide, completată cu indicarea proprietăţilor fizico-chimice a preparatelor obţinute) şi o parte farmacologică (acţiunea pe uter izolat a extractelor preparate).

În comunicarea sa, W. Debska a recomandat un procedeu de obţinere a tincturii de opiu din paiele de mac, care au un conţinut de 0,30% morfină.

O parte din lucrările Secţiei de farmacie aplicată au fost consacrate soluţiilor injectabile.

J. Venulet şi A. Desperak au studiat, din punct de vedere al proprietăţilor lor farmacologice, substanţele pirogene rezultate din *B. coli, Salmonella abortus* şi *Pseudomonas aeruginosa,* iar H. Nerlo şi T. Kuczynski au adus contribuţii importante la prepararea medicamentelor pe cale aseptică.

A. Stawowczyk a făcut o serie de precizări asupra stabilităţii penicilinei în diferite forme farmaceutice. Astfel, el găseşte că suspensiile uleioase pentru colire sînt stabile timp de 9 luni, supozitoarele şi ovulele preparate cu unt de cacao se menţin 3—11 săptămîni, unguentele hidratate, 4 săptămîni etc.

În cadrul *Secţiei analitice* au fost prezentate 21 de comunicări, dintre care amintim cîteva.

T. Jasinski şi colaboratorii, în lucrările lor în legătură cu titrarea în mediu neapos, cu indicator de culoare, a cîtorva substanţe medicamentoase,

au ajuns la următoarele concluzii : violetul de metil, verdele malachit și violetul cristalin sînt indicatorii cei mai buni ; acidul percloric în mediu de acid acetic este cel mai convenabil, în asemenea condiții, pentru dozarea grupării bazice a unei substanțe medicamentoase, iar metanolul sodic în mediu de piridină, pentru gruparea acidă.

K. Kalinowski și colaboratorii au pus la punct o metodă culorimetrică pentru microdozarea novocainei și a acidului p.aminobenzoic după separarea electroforetică a acestor substanțe.

L. Krowczynski și colaboratorii au făcut un studiu critic al metodelor de dozare a bismutului din preparatele farmaceutice și din cîteva forme farmaceutice. Autorii au experimentat metoda gravimetrică, prevăzută în Farmacopeea Poloneză și metoda complexometrică, prin folosirea complexonului 3 (sarea disodică a acidului etilendiamintetraacetic), ajungînd la concluzia că metoda complexometrică reduce timpul de lucru al dozărilor, erorile înregistrate nedepășind 0,5%.

În altă lucrare, J. Kubalski a studiat utilizarea oxidului mercuric pentru identificarea cîtorva compuși chimici (acid citric, acid tartric și acid acetic), bazîndu-se pe proprietatea pe care o are acidul tartric de a forma cu oxidul de mercur un precipitat insolubil, spre deosebire de citratul mercuric, care este solubil.

În cercetările lor, farmaciștii polonezi au acordat o deosebită importanță și metodelor de analiză care folosesc cromatografia pe hîrtie. Astfel, H. Rafalowska și colaboratorii au expus rezultatele la care s-a ajuns prin cercetarea, cu ajutorul cromatografiei pe hîrtie, a separării sulfamidelor din preparatele farmaceutice.

J. Tyfezinska a pus la punct, cu ajutorul aceleiași metode, un procedeu de identificare și separare a alcaloizilor din *Secale cornutum*. Această metodă a permis și separarea componentelor din fiecare pereche de alcaloizi.

Nu pot încheia aceste cîteva considerații în legătură cu lucrările prezentate la Secția analitică, fără a aminti și cercetările lui I. Alwas și colaboratorii asupra descompunerii soluțiilor de novocaină. Ei au precizat că descompunerea novocainei se datorește, în primul rînd, unui fenomen de hidroliză, din care rezultă acid p.aminobenzoic și dietilaminoetanol, în a doua etapă producîndu-se decarboxilarea acidului p.aminobenzoic, cu formarea anilinei.

★

Din trecerea în revistă a materialului prezentat la Congres se desprinde impresia că farmacia din Polonia este antrenată într-o acțiune complexă, care urmărește ridicarea profesiei prin creșterea pregătirii tehnico-științifice a cadrelor, și în care sînt angajate și acționează unit toți farmaciștii, instituțiile și forurile de răspundere ale sectorului farmaceutic.

Se pare că această acțiune a fost inițiată și este permanent impulsionată de Societatea de științe farmaceutice, condusă de valorosul profesor și energicul luptător pentru ridicarea profesiei, doctorul S. Krauze.

Participanții din alte țări au învățat multe în scurtul timp petrecut printre colegii polonezi, iar delegații țării noastre s-au întors hotărîți să semene și printre farmaciștii romîni acel suflu nou care animă pe farmaciștii neobositului popor vecin și prieten.

Articol intrat în redacție în decembrie 1956

О НАУЧНЫХ РАБОТАХ ПРЕДСТАВЛЕННЫХ КОНГРЕССУ ФАРМАЦЕВТОВ В ВАРШАВЕ

П.Ионеску—Стоян

SUR LES TRAVAUX SCIENTIFIQUES PRÉSENTÉS AU CONGRÈS DE PHARMACIE DE VARSOVIE

P. Ionescu-Stoian

ON THE SCIENTIFIC WORKS PRESENTED AT THE WARSAW CONGRESS OF PHARMACY

P. Ionescu-Stoian

ÜBER DIE BEIM PHARMAZIE-KONGRESS IN WARSCHAU VORGETRAGENEN WISSENSCHAFTLICHEN ARBEITEN

P. Ionescu-Stoian

Extragerea sparteinei din Sarothamnus scoparius Koch. indigen şi prepararea sulfatului de sparteină oficinal

Farm. dr. E. Cionga, farm. dr. Viorica Cucu, farm. Elena Tarpo

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie vegetală al Institutului de cercetări farmaceutice, Bucureşti

Sparteina, sau lupinidina, este un alcaloid tonicardiac destul de întrebuinţat. Ea influenţează favorabil tahicardiile şi aritmiile, întărind pulsul şi contracţiile inimii şi regularizînd ritmul cardiac, fără a produce mărirea tensiunii arteriale. Administrată în crizele de hiposistolie, pare să fie cel mai bun tonicardiac de întreţinere.

În ultimul timp, sparteina este utilizată şi în ginecologie, ca ocitocică în atonii şi hipotonii uterine şi ca factor de accelerare a naşterii.

Prin acţiunea sa ganglioplegică, sparteina mai este folosită şi ca anestezic general (31).

Fiind un medicament destul de întrebuinţat şi cu utilizări variate, am considerat că ar fi necesar ca, în cadrul problemei de valorificare a plantelor medicinale indigene, să cercetăm condiţiile de extragere a acestui alcaloid din *Sarothamnus scoparius* Koch., ca şi cele de preparare a sulfatului oficinal.

Sparteina face parte din grupul alcaloizilor lupinici (avînd nor-lupinanul ca nucleu de bază), alcaloizi caracteristici subfamiliei *Papilionaceae* din familia *Leguminosae.* Ea a fost identificată în numeroase *Papilionaceae*, alături de alţi alcaloizi din aceeaşi grupă.

Astfel, Jaretzki şi Axer (13), cercetînd 115 specii din tribul *Genisteae,* au putut decela prezenţa acestui alcaloid în 23 din speciile cercetate. Deşi, în mod obişnuit, un alcaloid este produs de plante din aceeaşi familie sau din familii înrudite, sparteina a fost găsită şi în *Chelidonium majus* L., din familia *Papaveraceae* (12).

În majoritatea speciilor, însă, sparteina se găseşte în general într-o proporţie redusă. Speciile care servesc în mod curent la extragerea ei sînt *Sarothamnus scoparius* Koch. (sinonime : *Spartium scoparium* L., *Cytisus scoparius* Lk., *Genista scoparia* Lam.) şi *Lupinus luteus* L.

La noi, ambele specii sînt plante aclimatizate, *Lupinus luteus* fiind cultivată în unele regiuni ca plantă furajeră, iar *Sarothamnus scoparius,* introdusă în Ardeal ca plantă de cultură, răspîndindu-se apoi spontan pe terenuri mai mult sau mai puţin întinse (Haţeg, Petroşani etc.).

În *Lupinus luteus,* sparteina este un alcaloid secundar, alcaloidul principal fiind lupinina. În *Sarothamnus scoparius* însă, alcaloidul principal este sparteina ($C_{15}H_{26}N_2$).

Ea a fost izolată pentru prima dată din această plantă de Stenhouse, în 1851 (1). Alături de sparteină au mai fost apoi izolaţi genisteina ($C_{15}H_{26}N_2$) (7), alcaloid antrenabil cu vapori de apă, care s-a dovedit a fi un izomer optic al sparteinei—şi anume 1-α-izosparteină (24; 28)—şi sarotamnina, izolată de Valeur (8) din apele-mume rămase de la cristalizarea sulfatului de sparteină. Sarotamnina nu a putut fi regăsită de alţi cercetători (17; 20), ceea ce a determinat pe Delaby (20) să presupună că ar fi disparteină ($C_{30}H_{50}N_4$) şi că s-ar forma în timpul operaţiilor de extragere.

Tot din apele-mume rămase de la prepararea sulfatului de sparteină, Winterfeld şi Nitzsche (17) au izolat patru izomeri ai sparteinei, doi izomeri de poziţie şi doi izomeri optici.

Conţinutul în alcaloizi totali al frunzelor şi ramurilor tinere de *Sarothamnus scoparius* variază în funcţie de perioada de vegetaţie şi de regiunea de unde se recoltează (16).

Chevalier (6), studiind variaţiile conţinutului de sparteină în diferite epoci de vegetaţie, a găsit că producţia de sparteină creşte rapid în timpul primei perioade de vegetaţie, scade brusc în momentul înfloririi şi al fructificării, pentru ca în toamnă să atingă un al doilea maxim de acumulare, dar mai puţin important ca cel din primăvară.

Proeschel (14) găseşte, de asemenea, că sparteina se acumulează progresiv în plantă în prima perioadă de vegetaţie, pînă în luna mai, pentru ca în timpul perioadei de fructificare să scadă brusc. Acest autor preconizează recoltarea plantei în timpul înfloririi.

Pe de altă parte, Chauvet (16) găseşte că perioada preflorală este epoca optimă de recoltare.

Boureet şi Dugué (11), urmărind variaţia conţinutului în sparteină a ramurilor tinere de *Sarothamnus*, recoltate lunar de la acelaşi arbust din grădina botanică a Facultăţii de farmacie din Paris, găsesc două maxime (în ianuarie şi în august) şi un minim (în martie). După părerea lor, lipsa de corespondenţă între rezultatele diferiţilor cercetători dovedeşte că variaţia în conţinut de alcaloizi este profund influenţată de condiţiile particulare ale solului, de perioada de vegetaţie etc.

Totuşi, studiile făcute demonstrează net că acest conţinut în alcaloizi atinge un maxim la o anumită epocă a anului, trecînd printr-un minim la o altă epocă, şi că diferenţa dintre aceste două extreme poate fi considerabilă (chiar 90%).

Pentru acest motiv, datele din literatură cu privire la conţinutul în sparteină trebuie considerate ca foarte relative.

Astfel, Jaretzki şi Axer (13) găsesc, la o plantă recoltată în luna mai, un conţinut de 2,70% ; Illia d'Aragona (18), un conţinut de 0,2—0,7%, iar Bellavita (19) stabileşte la planta recoltată în regiunea Umbria (Italia) conţinutul maxim în lunile de vară (7,2—8,1%) calculat în sulfat de sparteină.

Se recomandă, deci, ca planta care serveşte, într-o regiune dată, la extragerea sparteinei, să fie în prealabil urmărită din punct de vedere al conţinutului ei în alcaloizi, în toate perioadele de vegetaţie.

Pentru cercetările noastre am folosit planta recoltată în raionul Haţeg, regiunea Hunedoara, la altitudinea de 500 m ; la planta culeasă în vara anului 1953 am găsit un conţinut de 0,50, iar la cea culeasă în martie 1954,

un conținut de 1,42%. Din motive obiective nu am putut urmări, în decursul unui an întreg, variația în conținut de alcaloizi.

Dozările au fost făcute, atît prin metoda Jaretzki-Axer (13), cît și prin metoda Guillaume-Proeschel (15).

Prin metoda Jaretzki-Axer, alcaloizii sînt extrași din planta alcalinizată prin antrenare cu vapori de apă ; distilatul acidulat este concentrat la volum mic și precipitat cu reactiv Bertrand.

Prin metoda Guillaume-Proeschel, alcaloizii sînt extrași din plantă prin agitare la rece cu eter în mediu alcalin. Alcaloizii extrași cu o soluție acidă din soluția eterică sînt precipitați tot cu reactiv Bertrand. Rezultatele obținute prin ambele metode au fost concordante.

În ce privește stabilitatea alcaloidului în plantă, Guillaume (9), cercetînd conținutul în sparteină al frunzelor, florilor și fructelor de *Lupinus mutabilis* Sw., a constatat că planta stabilizată cu vapori de alcool are un conținut mai mare în alcaloid decît cea nestabilizată și că uscarea cea mai bună este uscarea rapidă la 70⁰. Nu am găsit însă nici un fel de indicație cu privire la uscarea și păstrarea frunzelor și ramurilor de *Sarothamnus scoparius*. Planta prelucrată de noi a fost uscată la temperatura ordinară. Controlînd, timp de un an, conținutul în alcaloizi al acestui material, nu am determinat nici o variație în conținut.

Procedeele indicate în literatură pentru extragerea sparteinei sînt, fie cele de extragere cu solvenți organici, fie procedee care folosesc antrenarea cu vapori de apă a alcaloidului.

Dintre metodele care indică extragerea cu solvenți organici, menționăm :

— Procedeul lui Houdé (3), prin care se extrage planta cu alcool de 60⁰ ; soluția alcoolică se concentrează pînă la consistență siropoasă, iar reziduul se extrage cu soluție de acid tartric. Soluția acidă se alcalinizează, apoi se extrage cu eter ; eterul se extrage cu acid tartric, soluția acidă se alcanizează și se extrage din nou cu eter. Operația se repetă pînă cînd se obține o soluție eterică incoloră. Prin evaporarea eterului se obține direct sparteina.

— Procedeul lui Boutiq (23), prin care se extrage planta alcalinizată cu un solvent organic (eter, benzen, cloroform etc.). Soluția extractivă de solvent organic se extrage cu soluție diluată de acid sulfuric ; soluția apoasă acidă servește la extragerea de noi sarje, pînă la saturarea ei, cînd depune direct sulfatul de sparteină.

— Tot în această grupă putem menționa și procedeul lui Hamerslag (21), deși în acest caz planta se extrage întîi cu o soluție de 0,1 pînă la 0,5% acid sulfuric. Soluția acidă se concentrează la consistență siropoasă, se precipită cu soluție de hidroxid de potasiu și se extrage cu benzen, toluen sau eter izopropilic.

Procedeul care folosește antrenarea cu vapori de apă a alcaloidului este cel al lui Stoll și Jucker (27). Planta se extrage cu soluție diluată de acid sulfuric ; soluția extractivă se concentrează, se alcalinizează și se distilează cu vapori de apă. Baza antrenată se prinde în soluție de acid clorhidric, care apoi se concentrează. Reziduul se distilă pe hidroxid de potasiu și se rectifică în curent de hidrogen.

Procedeul lui Houdé este vechi, greoi și necesită cantități mari de solvenți organici. Experimentînd această metodă, am obținut randamente relativ mici (circa 70% din alcaloizii dozați).

Prin extragerea plantei alcalinizate cu solvenți organici (procedeul lui

Boutiq) am realizat randamente bune (circa 85% din alcaloizii dozaţi). Am experimentat acest procedeu extrăgînd planta alcalinizată cu eter elitic. Soluţiile apoase acide au fost alcalinizate şi extrase cu eter ; reziduul obţinut după îndepărtarea completă a eterului a conţinut sparteina brută. Procedeul este rapid, dar necesită, de asemenea, cantităţi mari de solvenţi organici.

Experimentînd procedeul lui Hamerslag, am întîmpinat greutăţi în extragerea concentratului apos alcalin cu un solvent organic. Nu am putut evita formarea emulsiilor, ceea ce ne-a determinat să nu socotim concludente randamentele obţinute.

Procedeul lui Stoll şi Jucker este de fapt vechiul procedeu al lui Mills (2). Această metodă foloseşte proprietatea alcaloidului de a se lăsa antrenat cu vapori de apă şi evită utilizarea solvenţilor organici. Pentru stabilirea randamentului în sparteină brută, am concentrat la volum mic soluţia apoasă acidă obţinută după antrenare cu vapori de apă, am alcalinizat-o şi am extras-o cu eter. Randamentele au fost de circa 90% din alcaloizii dozaţi.

Comparînd procedeele experimentate, am considerat că procedeul Stoll-Jucker este, în principiu, cel mai corespunzător scopului urmărit, şi anume : de a găsi o metodă de extragere rapidă, ieftină şi cu randamente bune.

În acest sens, am modificat procedeul menţionat, eliminînd extragerea plantei cu soluţie apoasă acidă şi antrenînd alcaloidul cu vapori de apă direct din planta alcalinizată. În felul acesta se scurtează mult timpul de extragere, randamentele rămînînd aceleaşi.

Deşi unii autori (16) consideră că antrenarea cu vapori de apă este un procedeu prea brutal pentru molecula fragilă a sparteinei, noi am obţinut randamente bune, atît prin procedeul Stoll-Jucker, cît şi prin antrenarea alcaloidului cu vapori de apă direct din planta alcalinizată.

Sparteina brută obţinută este un lichid uleios, de culoare galbenă-portocalie şi cu miros puternic caracteristic.

Sparteina pură se obţine, cu un randament de aproximativ 86%, prin distilare sub presiune redusă. Se prezintă sub forma unui lichid uleios, incolor, cu $(\alpha)_D^{20} = -17{,}5^0$ ($c=2$; etanol).

Willstätter şi Marx (5) găsesc $(\alpha)_D^{15} = -16{,}42^0$ ($c = 10 - 15$; etanol) iar Marion, Turcotte şi Quellet (25), $(\alpha)_D^{22} = -17{,}5^0$ (etanol).

Puritatea alcaloidului a fost controlată prin cromatografie pe hîrtie. S-a folosit metoda ascendentă şi s-a lucrat cu hîrtie Whatman nr. 1, faza mobilă fiind constituită (26) dintr-un amestec de alcool butilic (100 ml) şi acid acetic glacial (20 ml), saturat cu apă. S-a obţinut un singur spot, cu Rf=0,71, calculat pe un parcurs cromatografic de 15 cm, la temperatura de 22°.

Sparteina formează cu acizii minerali (clorhidric, bromhidric, iodhidric, sulfuric etc.) săruri bine cristalizate. Cu acidul sulfuric, ea dă două feluri de combinaţii: un bisulfat sau sulfat acid de sparteină $(C_{15}H_{26}N_2 \cdot 2H_2SO_4)$ şi un monosulfat $(C_{15}H_{26}N_2 \cdot H_2SO_4)$. Acesta din urmă poate fi anihidru sau hidratat cu 3; 5 sau 8 molecule de apă.

Sarea oficinală a sparteinei este monosulfatul hidratat cu 5 molecule de apă.

În literatura consultată am găsit indicaţii foarte puţine şi sumare asupra preparării sulfatului de sparteină oficinal.

Astfel, după Boutiq (23), această combinaţie se obţine prin completa saturare cu sulfat de sparteină a soluţiilor apoase (uşor acidulate cu acid

sulfuric), cu care se extrag soluţiile extractive de solvent organic. Metoda lui Boutiq nu ne-a dat însă rezultate concludente.

În Tratatul de chimie farmaceutică al lui Lebeau şi Janot (30) se indică o metodă de preparare a sulfatului de sparteină oficinal, care constă din saturarea unei soluţii eterice de sparteină cu acid sulfuric 25%.

Experimentînd metoda preconizată de Lebeau şi Janot, am obţinut bisulfatul de sparteină, şi nu monosulfatul.

Pentru a obţine sulfatul oficinal, am amestecat soluţia eterică de sparteină cu eter (saturat cu o soluţie de acid sulfuric 50%), dar randamentul realizat a fost de numai aproximativ 50%, iar consumul de eter foarte mare.

Pentru prepararea sparteinei oficinale cu un randament mai bun, am procedat în felul următor: am adăugat, sub continuă agitare, soluţie de acid sulfuric 10% la o soluţie de sparteină 5% în acetonă, pînă la pH = 5,5.

În felul acesta am obţinut direct din sparteina brută sulfatul de sparteină, cu un randament de circa 75% faţă de sparteina brută luată în lucru; totodată, procedeul înlătură rectificarea prin distilare în vid, realizînd, prin folosirea unei cantităţi mici de solvent organic, un produs de o puritate avansată.

Sulfatul de sparteină oficinal astfel obţinut are p. t. = 145° (determinat pe substanţă anhidră) şi $(\alpha)_D^{20} = -22°$ ($c = 2$; apă).

Farmacopeea Romînă ediţia a VII-a prevede pentru p. t. = 145-150° (determinat pe substanţă anhidră) şi $(\alpha)_D$ de la −21,5 pînă la −22,5° ($c = 5$; apă).

Puritatea acestui produs a fost controlată prin cromatografie pe hîrtie, folosindu-se aceeaşi metodă (26; 22) ca şi pentru sparteina rectificată. S-a obţinut un singur spot cu Rf = 0,71, calculat pe un parcurs cromatografic de 15 cm, la temperatura de 22°.

În cadrul acestei lucrări ne-am ocupat şi de prepararea bisulfatului de sparteină, sare greu solubilă în alcool.

Willstätter şi Marx (5) au preparat bisulfatul de sparteină prin amestecarea bazei cu acid sulfuric 50% şi mult alcool. Pentru recristalizare, ei dizolvă sarea în puţină apă şi o precipită cu alcool.

Winterfeld şi Nitzsche (17) prepară bisulfatul de sparteină şi al celorlalţi izomeri izolaţi ai sparteinei, prin dizolvarea lor în alcool, neutralizarea la roşu de Congo cu soluţie alcoolică de acid sulfuric 10% şi precipitare cu acetonă.

Noi am preparat bisulfatul prin tratarea sparteinei ca atare cu o soluţie alcoolică de acid sulfuric 25%, pînă la pH = 2.

Pulberea microcristalină obţinută cu p. t. = 233-234° are $(\alpha)_D^{20} = -26,4°$ ($c = 2$; apă). Willstäter şi Marx dau un p.t. = 232°, iar Winterfeld şi Nitzsche (17), un p. t. = 232° şi $(\alpha)_D^{18} = -25,2°$ ($c = 5$; apă).

Partea experimentală

I. EXTRAGEREA SPARTEINEI

1. *Cu alcool de 60°* (după metoda Houdé)

Se percolează, pînă la epuizare, 500 g plantă, cu un conţinut de alcaloizi dozaţi de 0,50%, cu alcool de 60°. Se întrebuinţează 10 000 ml solvent, recoltîndu-se 8 650 ml soluţie extractivă.

Controlul extracţiei se face cu reactiv Bertrand. Soluţia alcoolică extractivă se concentrează sub presiune redusă, la temperatura de circa 40°, pînă la reziduu de consistenţă păstoasă (375 g). Reziduul se extrage prin agitare, pînă la epuizare, cu soluţie de acid tartric 5%. Soluţiile acide extractive se filtrează şi se alcalinizează, pînă la pH = 9, cu soluţie de carbonat de potasiu 10% ; se produce un precipitat abundent, care se extrage cu eter. Lichidele eterice reunite (12 500 ml) se concentrează la volum mic (500 ml). Soluţia eterică se extrage cu soluţie de acid tartric. Soluţiile acide reunite se alcalinizează din nou, pînă la pH = 9, cu soluţie de carbonat de potasiu 10% şi se extrag cu eter. Eterul se concentrează la volum mic. Se deshidratează pe sulfat de sodiu şi se elimină urmele de eter la vid.

Reziduul alcaloidic — sparteina brută — se prezintă sub formă de ulei galben-roşcat, cu miros caracteristic.

Randament = 1,71 g, cifră care reprezintă 68,50% din totalul de alcaloizi dozaţi.

2. *Cu eter* (după metoda Boutiq)

Se agită timp de 4—5 ore 200 g plantă, cu un conţinut de alcaloizi dozaţi de 1,42%, cu 1 000 ml eter şi 300 ml soluţie de hidroxid de sodiu 10%. Se repetă operaţia pînă la epuizare. Se folosesc aproximativ 7 000 ml eter. Lichidele eterice reunite se concentrează la volum mic (200 ml). Soluţia eterică se extrage, pînă la epuizare, cu o soluţie de acid sulfuric 10%. Soluţiile acide reunite se alcalinizează, pînă la pH = 12, cu soluţie de hidroxid de sodiu 20%. Soluţia alcalină se extrage cu eter. Soluţiile eterice reunite se deshidratează pe sulfat de sodiu, se evaporă şi se elimină urmele de eter la vid.

Reziduul alcaloidic — sparteina brută — se prezintă sub formă de ulei roşu-portocaliu, cu miros caracteristic.

Randament = 2,34 g, ceea ce reprezintă 82,40% din totalul de alcaloizi dozaţi.

Repetînd operaţia de extragere pe o altă şarjă de 500 g plantă, cu un conţinut de alcaloizi dozaţi de 1,42%, s-a obţinut un randament de 6,30 g sparteină brută, ceea ce reprezintă 87,5% din alcaloizii dozaţi.

3. *Cu soluţie apoasă acidă şi antrenare cu vapori de apă* (după metoda Stoll-Jucker)

Se extrag, pînă la epuizare, 500 g plantă, cu un conţinut de alcaloizi dozaţi de 0,50%, cu soluţie apoasă de acid sulfuric 2%, fie prin percolare, fie prin agitare. Se întrebuinţează aproximativ 10 000 ml soluţie acidă, recoltîndu-se aproximativ 8 000 ml soluţie extractivă. Lichidele extractive acide reunite se filtrează, se concentrează la presiune redusă, la temperatura de cca. 50°. Reziduul (150 ml), de consistenţa unei mase gelatinoase, se alcalinizează pînă la pH = 12 cu soluţie de hidroxid de sodiu 30%. Soluţia alcalină se antrenează cu vapori de apă pînă ce distilatul nu mai precipită cu reactivul Bertrand. Distilatul, prins într-o soluţie de acid sulfuric 1%, se concentrează la presiune redusă, la volum mic, se alcalinizează şi se extrage cu eter. Soluţiile eterice se deshidratează pe sulfat de sodiu, se concentrează şi se elimină urmele de eter la vid.

Reziduul alcaloidic — sparteina brută — se prezintă sub formă de ulei galben-portocaliu, cu miros caracteristic.

Randament = 2,12 g, ceea ce reprezintă 84,6% din alcaloizii dozați.

Repetînd operația de extragere pe o altă sarjă de 1 000 g plantă, cu un conținut de alcaloizi dozați de 0,50%, s-au obținut 4,72 g sparteină brută, cifră care reprezintă 94,40% din totalul de alcaloizi dozați.

4. *Prin antrenare cu vapori de apă direct din planta alcalinizată*

Se alcalinizează 250 g plantă, cu un conținut de alcaloizi dozați de 1,42%, cu 1 500 ml soluție de hidroxid de sodiu 10% (pH = 12). Se lasă în repaus 2—3 ore și se antrenează cu vapori de apă pînă ce distilatul nu mai precipită cu reactiv Bertrand. Distilatul, prins într-o soluție diluată de acid sulfuric, se concentrează la presiune redusă, la temperatura de cca. 50°. Distilatul concentrat (50 ml) se filtrează și se alcalinizează pînă la pH = 10 cu soluție de hidroxid de amoniu 10%. Se extrage cu benzen, iar soluțiile benzenice reunite se deshidratează pe sulfat de sodiu, se evaporă și se elimină urmele de benzen la vid.

Reziduul alcaloidic — sparteina brută — se prezintă sub formă de ulei galben-portocaliu, cu miros caracteristic.

Randament = 3,33 g, ceea ce reprezintă 93,80% din alcaloizii dozați.

Repetînd operația de extragere pe o altă sarjă de 100 g plantă, cu un conținut de alcaloizi dozați de 0,50%, s-au obținut 0,47 g, cifră care reprezintă 94,90% din alcaloizii dozați.

II. RECTIFICAREA SPARTEINEI BRUTE

Se rectifică 2,12 g sparteină brută prin distilare sub presiune redusă. Fracțiunea cea mai importantă — 1,82 g, ceea ce reprezintă 85,80% din sparteina brută și 72,80% din totalul de alcaloizi dozați — distilă la 145°/2 mm și se prezintă sub forma unui lichid uleios, incolor, care se îngălbenește în timp; $(\alpha)_D^{20} = -17,5^0$ ($c=2$; etanol). Analiza elementară: calculat pentru $C_{15}H_{26}N_2$, N 11,96; găsit: N 11,89; 11,76.

III. PREPARAREA SULFATULUI ȘI BISULFATULUI DE SPARTEINĂ

Sulfatul de sparteină: $C_{15}H_{26}N_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$

1. *Metoda cu eter*

Se dizolvă 0,47 g sparteină în 100 ml eter și se tratează cu 900 ml eter saturat cu soluție de acid sulfuric 50%. Prin repaus la rece, sulfatul de sparteină se depune în timp (1—2 zile), sub forma unei pulberi cristaline albe. Eterul se decantează, sulfatul de sparteină se spală de două—trei ori cu eter, apoi se usucă în vid. Se obțin 0,4708 g sulfat de sparteină, ceea ce reprezintă un randament de 55% față de sparteina bază.

Caracteristici: p. t. = 145° (determinat pe substanță anhidră); $(\alpha)_D^{20} = -22^0$ ($c=2$; apă). Analiză: s-a dozat ionul SO_4 și H_2O. Calculat pentru $C_{15}H_{26}N_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$: SO_4 23,21; H_2O 21,3. Găsit SO_4 23,04; H_2O 21,4.

2. *Metoda cu acetonă*

Se dizolvă 3,33 g sparteină brută în 70 ml acetonă. Soluţia obţinută se filtrează şi i se adaugă, sub agitare continuă, soluţie de acid sulfuric 10%, pînă la pH = 5,5. Sulfatul de sparteină se depune imediat sub formă de pulbere cristalină albă. Se filtrează, se spală cu acetonă şi se usucă în vid. Se obţin 4,44 g sulfat de sparteină, ceea ce reprezintă un randament de 74% faţă de sparteina-bază.

Pentru purificare, se dizolvă în cantitatea de apă necesară obţinerii unei soluţii de 10%, se filtrează şi se precipită cu un volum de acetonă de cca. şase ori mai mare. Se lasă la rece (2—3 ore), pentru a se depune precipitatul, şi se filtrează. Precipitatul se spală cu acetonă şi se usucă la vid. Se obţin 3,55 g sulfat de sparteină purificat, ceea ce reprezintă un randament de 80% faţă de sulfatul de sparteină brut.

Caracteristici : p. t. = 145° (determinat pe substanţă anhidră; $(\alpha)_D^{20} = -22^0$ ($c = 2$; apă). Analiză: s-a dozat ionul SO_4 şi H_2O. Calculat pentru $C_{15}H_{26}N_2 . H_2SO_4 . 5H_2O$: SO_4 23,21; H_2O 21,3. Găsit SO_4 23,8; H_2O 21,5.

Bisulfatul de sparteină: $C_{15}H_{26}N_2 . 2H_2SO_4$.

Se tratează 1,18 g sparteină cu soluţie alcoolică de acid sulfuric 25%, pînă la pH = 2 ; precipitatul format se filtrează, se spală cu alcool şi se usucă la vid. Se obţin 1,44 g bisulfat de sparteină, sub forma unei pulberi microcristaline albe, ceea ce reprezintă un randament de 80% faţă de sparteina-bază.

Caracteristici : p. t. = 233-234°; $(\alpha)_D^{20} = -26,4^0$ ($c = 2$; apă). Analiză s-a dozat ionul SO_4. Calculat pentru $C_{15}H_{26}N_2 . 2H_2SO_4$: SO_4 44,66. Găsit SO_4 44,40.

Concluzii

1. *Sarothamnus scoparius* Koch. poate fi considerat ca sursă indigenă convenabilă pentru prepararea sparteinei. Din plantă aclimatizată, ea a devenit spontană, putînd fi cultivată în măsura necesităţilor.
2. Conţinutul în sparteină brută, la planta recoltată în raionul Haţeg (regiunea Hunedoara) în 1954, a fost de 1,42% în perioada preflorală, ceea ce constituie o proporţie acceptabilă.
3. Considerăm că metoda de extragere cea mai avantajoasă este aceea de antrenare cu vapori de apă, direct din planta alcalinizată, cînd se obţine un randament de cca. 90% din alcaloizii dozaţi.
4. Apreciem că metoda cu acetonă este cel mai avantajos procedeu de preparare a sulfatului de sparteină oficinal.

BIBLIOGRAFIE

1. STENHOUSE J. — *Lieb. Ann.*, 1851, 78, p. 1.
2. MILLS E. — *Lieb. Ann.*, 1863, *125*, p. 71.
3. HOUDÉ M. A. — *J. de Pharm.*, 1886, *13*, p. 39.
4. MOUREU CH., VALEUR A. — *J.P.C.*, 1903, *18*, p. 545.
5. WILLSTÄTTER R., MARX W. — *Ber.*, 1904, *37*, p. 2 351.
6. CHEVALIER J. — *C.R.*, 1910, *150*, p. 1 068.
7. VALEUR A. — *C.R.*, 1918, *167*, p. 163.

8. VALEUR A., MOUREU CH. — *C.R.*, 1918, *167*, p. 26.
9. GUILLAUME A. — *C.R.*, 1929, *186*, p. 706.
10. BOURCET P. — *Bull. Soc. Pharmacol.*, 1929, 36, p. 235.
11. BOURCET P., DUGUÉ G. — *Bull. Soc. Pharmacol.*, 1930, *37*, p. 49.
12. SPÄTH E., KUFFNER F. — *Ber.*, 1931, *64*, p. 1 127.
13. JARETZKI R., AXER B. — *Arch. Pharm.*, 1934, *272*, p. 152.
14. PROESCHEL A. — Thèse, 1938, Faculté de Pharmacie, Strasbourg.
15. GUILLAUME A., PROESCHEL A. — *Bull. Soc. Pharmacol.*, 1938, *45*, p. 255.
16. CHAUVET L. — Thèse, 1939, Faculté de Pharmacie, Strasbourg.
17. WINTERFELD K., NITZSCHE F. — *Arch. Pharm.*, 1940, *278*, p. 393.
18. D'ARAGONA ILLIA — *Boll. chim. farm.*, 1948, *87*, p. 240 ; *C.A.*, 1949, p. 1 531 a.
19. BELLAVITA V. — *Farm. sci. e. tec.* (Pavia), 1948, *3*, p. 424 ; *C.A.*, 1949, p. 819 d.
20. DELABY R., BARONNET R., GUY J. — *B.S.C.*, 1949, *16*, p. 152.
21. HAMERSLAG F. E. — The Technology and Chemistry of Alkaloids, New-York, 1950, p. 258 ; Beilstein, 1954, 4 Afl., H.23, p. 97.
22. MESNARD P., BOUSSEMART — *Bull. trav. soc. pharm.* (Bordeaux), 1951, *88*, p. 185 ; *C.A.*, 1951, p. 7 298 i.
23. BOUTIQ P. — *B.F.* 1951, nr. 982 440, p. 11 ; *Prod. pharm.* 1951, *6*, p. 616.
24. MARION L., NELSON L. — *Can. J. Chem.*, 1951, *29*, p. 297 ; *C.A.*, 1951, p. 8 022f.
25. MARION L., TURCOTTE F., QUELLET Y. — *Can. J. Chem.*, 1951, *29*, p. 22 ; *C.A.*, 1951, p. 8 541 b.
26. MUNIER R., MACHEBOEUF M. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1951, *33*, p. 854.
27. STOLL A., JUCKER E. — Ullmans Enzyklopädie der technischen Chemie, 1953, 3 Afl., Bd. III, p. 200.
28. KETTELHACK D., RINK M., WINTERFELD K. — *Arch. Pharm.*, 1954, *287*, p. 1.
29. * * * — Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 1954, 4 Afl., H. 23, E. II, p. 97.
30. LEBEAU P., JANOT M. — Traité de Pharmacie Chimique, ediţia a 4-a, *IV*, p. 2 841, 1955—56.
31. BOISSIER J. R. — *Prod. pharm.*, 1955, *10*, p. 484.

Articol intrat în redacţie în noiembrie 1956.

РЕЗЮМЕ

ИЗВЛЕЧЕНИЕ СПАРТЕИНА ИЗ МЕСТНОГО РАСТЕНИЯ **SAROTHAMNUS SCOPARIUS KOCH** И ПРИГОТОВЛЕНИЕ ОРИГИНАЛЬНОГО СЕРНОКИСЛОГО СПАРТЕИНА

Е.Чионга, В.Куку, Е.Тарпо

Авторы подвергают сравнительному изучению опубликованные в литературе методы извлечения спартеина и приготовления углекислого спартеина, применяемого в лечебной практике.

Авторы приходят к заключению, что наилучшим методом извлечения спартеина является метод его вытяжки при помощи водяных паров, непосредственно из растения, обработанного щелочью.

Для приготовления сернокислого спартеина в лекарственных целях, они предлагают метод с использованием ацетона.

RÉSUMÉ

L'EXTRACTION DE LA SPARTÉINE DU SAROTHAMNUS SCOPARIUS KOCH. INDIGÈNE ET LA PRÉPARATION DU SULFATE DE SPARTÉINE OFFICINAL

E. Cionga, V. Coucou, E. Tarpo

Étude comparative des méthodes indiquées dans la littérature pour l'extraction de la spartéine et la préparation du sulfate de spartéine officinal.

Les auteurs concluent que la plus convenable méthode pour l'extraction de la spartéine est celle d'extraction par entraînement à l'aide de vapeurs d'eau, directement en partant de la plante alcalinisée.

On préconise un procédé à l'acétone, pour la préparation du sulfate de spartéine officinal .

SUMMARY

THE EXTRACTION OF SPARTEINE FROM INDIGENOUS SAROTHAMNUS SCOPARIUS KOCH. AND THE PREPARATION OF OFFICINAL SPARTEINE SULPHATE

E. Cionga, V. Cucu, E. Tarpo

The authors make a comparative study of the methods indicated in the literature for the extraction of sparteine and the preparation of officinal sparteine sulphate.

The conclusion is reached, that the most convenient method for the extraction of sparteine is the extraction through drainage with water-vapours, directly from the alkalinized herb.

For the preparation of officinal sparteine sulphate, a procedure using acetone is advocated.

ZUSAMMENFASSUNG

DIE EXTRAKTION DES SPARTEINS AUS SAROTHAMNUS SCOPARIUS KOCH. UND DIE HERSTELLUNG VON OFFIZINELLEM SPARTEINSULFAT

E. Cionga, V. Cucu, E. Tarpo

Die Verfasser stellen vergleichende Untersuchungen über die in der Literatur beschrieben Extraktionsverfahren für Spartein un die Herstellung von ofizinellem Sparteinsulfat an.

Sie kommen zum Schluss das die brauchbarste Extraktionsmethode für Spartein die Destillation in Anwesenheit von Wasserdampf, direkt aus der alkalinisierten Pflanze ist.

Zur Herstellung des offizinellen Sparteinsulfats schlagen sie ein Verfahren mit Azeton vor.

Contribuţii la studiul stabilităţii cristalohidraţilor medicamentoşi

Farm. dr. N. Ţuchel

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie-fizică al Facultăţii de farmacie din Bucureşti

Încercările de a găsi mijlocul practic prin care să se constate momentul cînd unii cristalohidraţi încep să piardă apa de cristalizare (cu alte cuvinte devin eflorescenţi) au fost puţine, datorită caracterului complex al acestui fenomen.

Consideraţiile teoretice arată că, la efectuarea unor asemenea cercetări, trebuie să se ţină seama de mai mulţi factori, şi anume: temperatura, tensiunea de vapori a substanţei, umiditatea aerului, reţeaua cristalină, forma şi mărimea cristalului (de ultimul factor depinzînd în special felul cum sînt reţinute moleculele de apă în cristale). În asemenea condiţii, studiul devine anevoios, mai ales în ce priveşte stabilirea legăturii dintre factorii menţionaţi.

Eflorescenţa se constată cu uşurinţă prin aspectul mat sau pulverulent pe care-l iau cristalohidraţii cînd sînt ţinuţi în condiţii care determină acest

fenomen, ea fiind stabilită cantitativ prin greutatea pierdută de o serie de probe lăsate la aer, la temperatura obişnuită, şi cîntărirea lor după un anumit interval de timp. În felul acesta se controlează empiric gradul de eflorescenţă al cristalohidraţilor, în sensul denumirii obişnuite de „uşor“ sau „puternic eflorescent“ (1 ; 2).

Asemenea încercări prezintă doar un aspect orientativ, constatările făcute pentru stabilirea legăturii dintre factorii amintiţi şi a importanţei fiecăruia din ei nefiind concludente.

O parte din cercetători (3 ; 4 ; 5 ; 6 ; 7) au măsurat, prin diverse metode, tensiunea de vapori pe care o prezintă unii cristalohidraţi la diferite temperaturi, urmărind, în special, precizia acestor determinări. Totodată, s-a mai definit, pentru unele substanţe, şi numărul de hidraţi intermediari care se formează la diverse temperaturi, precum şi stabilitatea lor.

În alte lucrări (8 ; 9) s-a arătat legătura dintre tensiunea de vapori a sărurilor hidratate şi tensiunea maximă a vaporilor de apă, la aceeaşi temperatură.

Astfel, în studiul eflorescenţei s-au introdus noţiunile de stare higrometrică critică maximă, valoare deasupra căreia o substanţă cristalizată devine delicvescentă şi de stare higrometrică critică minimă, valoare sub care cristalul devine eflorescent. Printre aceste valori, fiecare cristalohidrat are domeniul lui de stabilitate.

Totuşi, acest domeniu este relativ şi deseori au fost găsite substanţe care nu au corespuns ca stabilitate între limitele menţionate.

De altfel, nici autorii nu au aprofundat această problemă, ci — după cum afirmă chiar ei — au căutat „să dea o vedere de ansamblu care să permită cercetarea rapidă şi o informaţie practică“.

De aceea, am considerat că este interesant ca asemenea cercetări să fie continuate, în scopul de a aduce unele precizări în legătură cu starea de echilibru a cristalohidraţilor, precum şi importanţa diverşilor factori în acest echilibru.

În măsura posibilităţilor, s-a căutat ca această stare de echilibru să fie urmărită în condiţiile obişnuite în care sînt depozitaţi cristalohidraţii, adică la variaţii mici de temperatură şi cu o stare de umiditate sensibil constantă. În acest fel, cercetarea urmăreşte şi aspectul practic al conservării substanţelor, ceea ce contribuie la rezolvarea studiului privind stabilirea limitelor de pierderi legale prin conservare.

În cadrul cercetărilor întreprinse au fost supuşi experimentărilor 16 cristalohidraţi, în majoritate substanţe medicamentoase.

Este necesar ca în aceste determinări să se ţină seama de pierderea apei, apa de cristalizare fiind, după cum se vede din tabelul I, diferită la majoritatea substanţelor luate în lucru.

Dintre aceştia, unii prezintă fenomenul de eflorescenţă la temperatura obişnuită, alţii (cum sînt carbonatul sau sulfatul de sodiu) îşi pierd complet apa de cristalizare în jurul temperaturii de 32^{0}.

Am pornit de la considerentul că temperatura din depozite variază în timpul anului între 20 şi 35^{0}, interval în care cristalohidraţii vor fi stabili sau vor prezenta fenomenul de eflorescenţă în măsura în care starea lor de echilibru va fi influenţată de temperatură, de tensiunea de vapori şi de umiditatea aerului.

Tabelul 1

1. Acetat de plumb	$Pb(CH_3COO)_2 \cdot 3H_2O$
2. Acetat de sodiu	$NaCH_3COO \cdot 3H_2O$
3. Borat de sodiu (borax)	$Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$
4. Carbonat de sodiu	$Na_2CO_3 \cdot 10H_2O$
5. Fosfat de sodiu	$Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$
6. Glicerofosfat de sodiu	$C_3H_7O_2PO_4Na_2 \cdot 5H_2O$
7. Sulfat de aluminiu şi potasiu (alaun) . . .	$AlK(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$
8. Sulfat de atropină	$(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$
9. Sulfat de chinină	$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$
10. Sulfat de cupru	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$
11. Sulfat feros	$FeSO_4 \cdot 7H_2O$
12. Sulfat de magneziu	$MgSO_4 \cdot 7H_2O$
13. Sulfat de sodiu	$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$
14. Sulfat de zinc	$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$
15. Tartrat de sodiu şi potasiu	$NaKC_4O_6H_4 \cdot 4H_2O$
16. Tiosulfat de sodiu	$Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$

Starea de echilibru la temperaturi ridicate a fost şi ea studiată la unii dintre cristalohidraţii amintiţi, deoarece, în aceste condiţii, fenomenul poate fi urmărit cu multă uşurinţă ; rezultatele obţinute au fost însă interpretate mai mult din punct de vedere teoretic. Asemenea stări de echilibru au fost puţin studiate la temperatura obişnuită, rezultatele fiind incomplete şi neprecise.

În ce priveşte variaţiile mici de temperatură (cum ar fi 1 sau 2^0), nu am găsit date în literatură.

S-ar părea că astfel de cercetări nu prezintă vreun interes deosebit faţă de cele făcute la temperatură ridicată, totuşi, dacă se ţine seama că stabilitatea cristalohidraţilor se urmăreşte mult mai dificil la variaţii mici de temperatură, interesul devine evident, din punct de vedere practic.

Pentru purificarea lor, substanţele luate în studiu au fost supuse unor cristalizări repetate, după care li s-a determinat apa de cristalizare. Tensiunea de vapori a fost măsurată prin metoda modificată a punctului de rouă (10). Cu ajutorul unei băi-termostat, în care s-a introdus aparatul de măsurat tensiunea de vapori, a fost posibilă menţinerea, în tot timpul unei determinări, a unei temperaturi aproape constante. S-au efectuat, pentru aceeaşi substanţă, cîte trei şi patru determinări (în jurul temperaturilor de 20 ; 25 ; 30 şi 35^0), iar ca rezultat final s-a luat media acestor determinări.

Redăm în tablelul II valorile găsite experimental.

Tabelul II

Substanța	T^0	P m/m	Substanța	T^0	P m/m
Acetat de plumb	20,1 25,5 31,7 33	9,76 14,50 21,72 25,30	Sulfat de chinină	23,2 27,4 29,7 31,9	11,36 16,28 18,76 21,94
Acetat de sodiu	20 26,5 31 34,1	4,34 6,80 9,88 12,58	Sulfat de cupru	20 25 30 35	5,19 7,81 11,57 17,36
Borat de sodiu	20 25 35	10,15 14,54 28,83	Sulfat de magneziu	20 25 32,6 36,65	7,92 11,80 22 31,45
Carbonat de sodiu	20 25 34	12,40 17,43 31,69	Sulfat de sodiu	20 26,2 30	13,58 20,85 27
Fosfat de sodiu	20,15 25 27 36,4	14,23 19,66 22,40 40,38	Sulfat feros	20,9 23,3 25,8 34	11,04 13,41 15,50 28,94
Glicerofosfat de sodiu	20,2 25 29,3 31,9	8,12 11,54 15,58 18,67	Sulfat de zinc	20,2 25,4 30 35,06	10,05 15,25 22,54 31,13
Sulfat de aluminiu și potasiu	20 25 30 35	3,59 5,44 7,53 10,71	Tartrat de sodiu și potasiu	21,4 25,5 30,4 35,1	7,10 9,71 13,98 19,60
Sulfat de atropină	20,2 23,2 25 31,6	7,20 8,52 9,78 15,68	Tiosulfat de sodiu	20 22 34,6	5,97 6,94 17,49

Pentru determinările făcute la aceleași temperaturi, rezultatele noastre au fost găsite în deplină concordanță cu cele obținute prin alte metode (bineînțeles, cu diferențele minime inerente în cazul folosirii de metode diferite).

Aşa cum ne-am propus iniţial, am căutat să urmărim starea de echilibru la substanţele luate în lucru, prin determinarea tensiunii de vapori la variaţii mult mai mici de temperatură, cum ar fi, de exemplu, 1^0. Acest lucru nu a fost însă posibil, din cauza greutăţii de a menţine constantă la termostat, timp de 3—4 ore, această mică variaţie de temperatură, timp care era necesar pentru atingerea echilibrului.

Probabil că acesta este unul dintre motivele pentru care asemenea date (cu excepţia celor privitoare la apă) nu sînt trecute în literatură.

Totuşi, folosind unele relaţii termodinamice şi valorile experimentale indicate în tabelul II, tensiunile de vapori ale cristalohidraţilor respectivi au putut fi calculate şi pentru aceste variaţii mici de temperatură.

Am urmărit stabilirea acestor date, pentru a ne apropia cît mai mult de condiţiile atmosferice dintr-o incintă, mai ales în perioada aceluiaşi anotimp, cînd există variaţii mici de umiditate şi temperatură de la o zi la alta, uneori chiar de la o săptămînă la alta.

Între cei trei factori: presiune (P), volum (V) şi temperatură (T), care definesc starea unui corp supus transformării de fază, şi cantitatea de căldură (Q) necesară transformării există relaţia cantitativă:

$$Q=T\frac{dp}{dt}V.$$

Pentru presiuni mici, relaţia se poate exprima cu ajutorul temperaturii şi presiunii, adică: $Q=RT^2\frac{d\ (Lp)}{dt}$.

Această ecuaţie face posibilă calcularea oricăreia dintre mărimile pe care le conţine, dacă se cunosc celelalte valori; ea foloseşte, deci, şi la calcularea tensiunii de vapori.

Dacă se consideră căldura de evaporare ca o mărime constantă, pentru intervale mici de temperatură, ecuaţia de mai sus, prin integrare şi transformarea *ln* în logaritm zecimal, devine:

$$\log p=\frac{Q}{4{,}6}\left(\frac{1}{T_2}-\frac{1}{T_1}\right)+\log p_1\ .$$

Această ecuaţie este asemănătoare ecuaţiei de echilibru chimic, în care numai una din componentele reacţiei se află în stare gazoasă. În procesul de disociere a carbonaţilor, oxizilor, amoniacaţilor, variaţia tensiunii de disociere este întru totul asemănătoare variaţiei tensiunii de vapori a unui lichid.

La cristalohidraţi, apa fiind aceea care trece în faza gazoasă, stabilirea echilibrului se face cu uşurinţă la o temperatură puţin ridicată, uneori chiar la temperatura obişnuită. În acest caz, nu mai este vorba, de fapt, de un proces de disociere, ci de evaporare.

Înlocuind în ecuaţia de mai sus cu valorile din tabelul II, pentru fiecare cristalohidrat s-a găsit o formulă empirică, după care se poate calcula tensiunea de vapori prin schimbarea unei singure variabile, adică temperatura.

Un astfel de calcul a fost făcut şi cu ocazia studiului asupra hidraţilor citratului de sodiu oficinal (11). S-a arătat, cu acel prilej, perfecta concordanţă a rezultatelor obţinute prin calcul cu cele găsite experimental.

Redăm, în tabelul III, valorile tensiunii de vapori între 20 şi 35°.

Tabelul III

T^0	Acetat de plumb	Acetat de sodiu	Borat de sodiu	Carbonat de sodiu	Fosfat de sodiu	Glicero-fosfat de sodiu	Sulfat de alu-miniu şi potasiu	Sulfat de atropină
20	9,76	4,02	10,15	12,40	14,08	8,02	3,59	7,07
21	10,43	4,37	10,92	13,68	15,07	8,67	3,89	7,68
22	11,16	4,75	11,71	14,20	15,99	9,36	4,19	8,23
23	11,98	5,33	12,62	15,21	17,23	10,00	4,52	8,80
24	12,93	6,61	13,54	16,30	18,41	10,65	4,88	9,41
25	14,01	6,29	14,56	17,56	19,66	11,54	5,26	10,00
26	14,89	6,61	15,61	18,70	20,99	12,42	5,67	10,80
27	15,96	7,14	16,74	20,00	22,40	13,34	6,11	11,51
28	17,10	7,73	17,94	21,36	23,89	14,31	6,59	12,26
29	18,33	8,42	19,55	23,02	25,46	15,32	7,07	13,07
30	19,64	9,13	20,55	24,55	27,14	16,45	7,57	13,95
31	21,05	9,84	22,04	26,06	28,91	17,63	8,11	14,98
32	22,51	10,68	23,59	27,82	30,72	18,87	8,69	15,90
33	24,11	11,55	25,23	29,69	32,76	20,21	9,33	16,78
34	25,84	12,49	27,02	31,70	34,86	21,62	9,99	17,97
35	27,44	13,48	28,83	33,76	37,07	23,13	10,76	19,14

T^0	Sulfat de chinină	Sulfat de cupru	Sulfat feros	Sulfat de magne-ziu	Sulfat de sodiu	Sulfat de zinc	Tartrat de sodiu şi potasiu	Tio-sulfat de sodiu
20	9,73	5,19	10,53	7,92	13,58	9,96	6,38	5,97
21	10,44	5,64	11,35	8,65	14,63	10,64	6,88	6,45
22	11,20	6,05	12,24	9,40	15,70	11,54	7,37	6,94
23	12,07	6,48	13,20	10,22	16,86	12,52	7,90	7,51
24	12,88	6,94	14,20	11,12	18,04	13,64	8,68	8,08
25	13,80	7,75	15,28	11,80	19,34	14,55	9,35	8,66
26	14,70	8,46	16,43	12,78	20,71	15,67	10,16	9,40
27	15,82	9,07	17,68	14,13	22,17	16,83	10,87	10,13
28	16,92	9,72	18,99	15,35	23,72	18,15	11,65	10,90
29	18,10	10,47	20,36	16,66	25,31	19,52	12,48	11,71
30	19,35	11,57	21,90	18,03	27,10	20,90	13,58	12,60
31	20,67	12,53	23,50	19,52	28,92	22,54	14,54	13,54
32	22,08	13,52	25,20	21,20	30,96	24,22	15,57	14,55
33	23,58	14,60	27,02	22,80	33,06	25,98	16,68	15,61
34	25,10	15,75	28,94	24,61	35,20	26,98	17,89	16,76
35	26,82	17,08	31,02	26.63	37,59	29,89	19,18	17,97

O dată determinate tensiunile de vapori, rămînea să se stabilească legătura şi cu ceilalţi factori, adică cu starea higrometrică a aerului şi cu temperatura, care — după cum am amintit — au un rol hotărîtor în fenomenul de eflorescenţă.

Această legătură este dată de raportul, stabilit la aceeaşi temperatură, dintre tensiunea de vapori a substanţei (p) şi tensiunea maximă a

vaporilor de apă (*P*), raport numit stare higrometrică critică minimă:

$$H_{cm} = \frac{p \cdot 100}{P} \qquad (8)$$

Transformarea amintită este necesară pentru obţinerea altor valori, care pot fi uşor comparate cu indicaţiile date de un higrometru, şi care ne ajută în acelaşi timp să putem trage unele concluzii practice în legătură cu stabilitatea acestor substanţe.

Rezultatele obţinute, care reprezintă de fapt obiectul cercetărilor comunicate în această lucrare, sînt indicate în tabelul IV.

Tabelul IV

T^0	Acetat de plumb	Acetat de sodiu	Borat de sodiu	Carbonat de sodiu	Fosfat de sodiu	Glicero-fosfat de sodiu	Sulfat de aluminiu şi potasiu	Sulfat de atropină
20	55,3	23	57,9	70	80	43	19,5	40,9
21	56	23,4	58,7	71	81	43	20,8	41,8
22	56,3	23,9	59,4	71,3	81,7	43,2	21	41,5
23	57	25,3	60	72,4	82	43,4	21,5	41,7
24	57,9	25,85	68	73	82,5	44,4	21,8	42
25	59	26,6	61,4	73	83	44,5	22,1	42,3
26	59,1	26,6	62,2	74	83	44,8	22,5	42,8
27	59,7	26,8	63,3	75	83,8	45,6	22,9	43
28	60,2	27,4	65,1	75,4	84,4	48,7	23,2	43,5
29	61,1	28	65,2	76,7	84,9	49,3	23,5	43,9
30	61,7	28,6	66	78,7	85,3	50	23,8	44,4
31	62,5	29,2	66,3	78,8	86	50,6	24,1	44,5
32	63,2	29,9	66,9	78,8	86,2	51,4	24,4	44,7
33	63,9	30,6	68	78,9	86,7	51,8	24,7	45
34	64,9	31,3	68,5	79,6	87,8	53,5	25,1	45,3
35	65	31,9	69	80	88,3	54	25,4	46

T^0	Sulfat de chinină	Sulfat de cupru	Sulfat feros	Sulfat de magneziu	Sulfat de sodiu	Sulfat de zinc	Tartrat de sodiu şi potasiu	Tiosulfat de sodiu
20	55,5	29,6	60	45,1	77,4	56,2	36,2	34,05
21	55,9	30,3	60,8	46,3	78,4	57	36,8	34,5
22	56	30,6	61,7	47,6	79,2	58,2	37,2	35,2
23	57,3	30,8	62,6	48,5	80	59,4	37,5	35,6
24	57,6	31,1	63,4	49,7	80,7	60,9	38,7	36,1
25	58,4	32,9	64,3	49,7	81,4	60,9	39,3	36,4
26	58,7	33,5	65,2	50,7	82,1	61,5	40,3	37,3
27	59,1	34	66,1	52,8	82,9	61,5	40,6	37,9
28	59,7	34,3	67	54,1	83,6	63	41,1	38,4
29	60,8	34,7	67,8	55,4	84,2	64,4	41,5	39
30	61,3	36,5	68,8	56,6	86	64,9	42,7	39,6
31	61,9	37,2	69,7	57,9	86,9	65,5	43,6	40,1
32	62,5	38	70,6	59,9	87,6	66,8	44,1	40,8
33	62,9	38,9	71,6	60,5	88,4	67,8	44,2	41,3
34	63	40	72,5	61,7	89,3	69	44,8	42
35	64	41	73,5	63,1	90,2	70,8	45,4	42,6

Cu ajutorul tabelului ne putem da seama dacă vreunul din cei 16 cristalohidrați prezintă sau nu fenomenul de eflorescență, chiar în perioada unui anotimp, cînd starea higrometrică și temperatura indică valori puțin variate. Este necesar, însă, ca în incinta în care se găsesc substanțele să existe un termometru și un higrometru.

Astfel, cînd vrem să ne dăm seama de stabilitatea substanțelor respective, observația practică se reduce la o simplă înregistrare a temperaturii și a stării higrometrice. Cînd gradul de umiditate al aerului indică o valoare mai mică decît cea trecută în tabel în dreptul temperaturii la care se face observația, substanța respectivă, cu valoarea H_{cm} mai mare decît gradul de umiditate indicat, începe să piardă din apa de cristalizare, cu alte cuvinte devine eflorescentă.

Cristalohidratul va continua să piardă apa de cristalizare pînă cînd starea de echilibru va fi restabilită, adică pînă în momentul cînd cele două tensiuni de vapori (a cristalului și a apei din atmosferă) devin egale. Or, cum acest lucru nu este posibil, deoarece nu ne găsim în condiția unui vas închis, eflorescența va înceta numai în momentul în care unul din factori va avea o valoare mai mare decît forța elastică a vaporilor emiși, la aceeași temperatură, de cristalohidrat. Acest lucru se întîmplă cînd crește umiditatea aerului.

Celelalte substanțe, care prezintă — la aceeași temperatură — valori mai mici decît gradul de umiditate înregistrat, vor fi stabile.

Să presupunem că la temperatura de 25^0, higrometrul înregistrează o umiditate de 57%. Substanțele care, conform tabelului, încep să efloreze la temperatura de mai sus, sînt : acetatul de plumb, boratul de sodiu, carbonatul de sodiu, fosfatul de sodiu, sulfatul de chinină, sulfatul feros, sulfatul de sodiu, sulfatul de zinc.

În același timp, sulfatul de aluminiu și potasiu, acetatul de sodiu, glicerofosfatul de sodiu, sulfatul de atropină, sulfatul de cupru, sulfatul de magneziu, tartratul de sodiu și potasiu și tiosulfatul de sodiu sînt stabile.

Cercetarea tabelului mai arată că, în exemplul dat, la temperatura de 25^0, cristalohidrații a căror eflorescență va fi mai pronunțată vor fi aceia a căror stare higrometrică critică minimă va prezenta o valoare mare, adică : fosfatul de sodiu, sulfatul de sodiu și carbonatul de sodiu, urmînd apoi în ordine descrescîndă : sulfatul feros, boratul de sodiu, sulfatul de zinc, acetatul de plumb și sulfatul de chinină.

Denumirea de „ușor“ sau „puternic eflorescent“ nu mai poate fi atribuită după cantitatea de apă pierdută de cristalohidrați, ci este dată de valoarea pe care o prezintă starea higrometrică critică minimă, la temperatura la care se face constatarea.

În acest fel se reglementează pentru prima dată procedeul de apreciere calitativă a fenomenului de eflorescență la cristalohidrați.

De asemenea, se întrevede posibilitatea ca, prin metoda preconizată, să se ajungă și la determinarea cantitativă a acestui fenomen.

Concluzii

1. Cercetările efectuate cu cei 16 cristalohidrați medicamentoși au dus la stabilirea unei metode prin care se poate urmări — în orice moment — fenomenul de eflorescență în funcție de temperatură, de tensiunea de vapori și de umiditatea aerului.

2. Metoda preconizată şi concluzia la care s-a ajuns (exprimată în tabele) reprezintă o contribuţie practică la controlul stabilităţii cristalohidraţilor, în condiţia în care aceştia se găsesc depozitaţi, adică suferă variaţii mici de temperatură, iar starea de umiditate este sensibil constantă.

BIBLIOGRAFIE

1. SANDONISASVÎLI I. K. — *Caiet documentar de farmacie*, Centrul de documentare medicală, 1954, *1*, p. 32.
2. TORJESCU V. — Teză, 1938, Facultatea de farmacie, Bucureşti.
3. FROWEIN C. P. — *Z. Physik. Chem.*, 1887, *1*, p. 5, 362.
4. LESCOEUR L. — Thèse, 1888, Facultatea de ştiinţe, Paris.
5. JOHNSTON J. — *Z. Physik. Chem.*, 1908, *2*, p. 339.
6. SMITH e MENZIES — *J. Am. Chem. Soc.*, 1910, *32*, p. 1 412.
7. TOOTE W. H., DIXON K. J. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1932, p. 563.
8. DAMIENS A. — *C.R.*. 1934, *198*, p. 1 233.
9. DIESNIS M. — Thèse, 1935, Facultatea de ştiinţe, Paris.
10. CIOGOLEA GH., ŢUCHEL N. — Punctul de rouă, metodă de determinare a tensiunii de vapori. Comunicare la Societatea ştiinţelor medicale, 22.VI. 1952.
11. CIOGOLEA GH., ŢUCHEL N., TEODORESCU V. — *Farmacia*, 1954, *1*, p. 25.

Articol intrat în redacţie în noiembrie 1956.

РЕЗЮМЕ

К ВОПРОСУ О СТАБИЛЬНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ КРИСТАЛЛОГИДРАТОВ

Н.Цукел

Автор излагает результаты исследований, проведенных на 16 медикаментозных кристаллогидратах в целях установления метода определения, в любой момент, явления потери воды кристаллогидратом в зависимости от температуры, давления пара и влажности воздуха.

Пользуясь таблицами, составленными автором на основании проведенных исследований, можно наблюдать стабильность изученных автором 16 кристаллогидратов, косорые должны храниться в условиях небольших колебаний температуры и постоянной ттепени влажности воздуха.

RÉSUMÉ

CONTRIBUTIONS À L'ÉTUDE DE LA STABILITÉ DES CRISTALLO-HYDRATES MÉDICAMENTEUX

N. Ţuchel

L'article expose les recherches effectuées sur 16 cristallohydrates médicamenteux, afin d'établir une méthode par laquelle on puisse déterminer, en toute circonstance, le phénomène d'éfflorescence en fonction de la température, de la tension des vapeurs et de l'humidité de l'air.

On peut suivre, à l'aide de tableaux rédigés par l'auteur et conformes aux résultats des recherches effectuées, la stabilité des 16 cristallo-hydrates étudiés, à condition que ces derniers soient abrités, qu'ils ne soient exposés qu'à de petites variations de température, et que l'état de l'humidité soit sensiblement constant.

SUMMARY

CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE STABILITY OF MEDICINAL CRYSTALLOHYDRATES

N. Ţuchel

This paper is an account of the investigations carried out on 16 medicinal crystallohydrates, for the purpose of establishing a method for the determination, at any moment,

of the efflorescence phenomenon, according to the temperature, vapour-tension, and air-humidity.

By means of the tables set up by the author, in accordance with the results of his investigations, the stability of the 16 studied crystallohydrates can be followed, provided the latter are stored, i.e. the temperature variations they undergo are slight, and the humidity is constant.

ZUSAMMENFASSUNG

ZUR STABILITÄT DER ARZNEIKRISTALLHYDRATE

N. Țuchel

In der Arbeit werden die Untersuchungen an 16 Arzneikristallhydraten dargelegt zwecks Auffindung einer Methode, welche jederzeit erlaubt, das Effloreszenzphänomen in Abhängigkeit von der Temperatur, Dampfspannung und Luftfeuchtigkeit festzustellen.

Mit Hilfe einiger vom Verfasser, anhand der Untersuchungsergebnisse ausgearbeiteten Tabellen, gelingt es die Stabilität der 16 untersuchten Kristallhydrate zu verfolgen, unter der Bedingung, dass sie abgelagert sind, das heisst, dass sie kleine Temperaturschwankungen bei absolut konstanter Feuchtigkeit erfahren.

Inlocuirea, în soluțiile injectabile uleioase, a alcoolului benzilic cu benzoatul de etil

Farm. dr. I. Polovrăgeanu, farm. dr. V. Ciocănelea, farm. M. Mihăilescu

În literatură se citează utilizarea parenterală, ca anestezic local, a alcoolului benzilic în concentrații de 1—4% (în soluții apoase sau în soluții izotonice de clorură de sodiu).

Aceste soluții sînt relativ netoxice, alcoolul benzilic fiind transformat, în organism, în acid hipuric.

S-a constatat că soluțiile de alcool benzilic 1% (sau chiar mai concentrate) au, în culturi de bulioane cu *Staphylococcus aureus, E. coli, E. communis, B. subtilis, B. mesenthericus și B. megatherium,* proprietăți bacteriostatice.

Combinarea efectelor anestezice locale cu cele bacteriostatice ale alcoolului benzilic este destul de larg utilizată la prepararea soluțiilor injectabile apoase, limita de concentrație fiind de 1—3%.

Aceste proprietăți ale alcoolului benzilic, precum și faptul că este un bun dizolvant, au dus la folosirea lui, cu rezultate satisfăcătoare, și la prepararea soluțiilor injectabile uleioase.

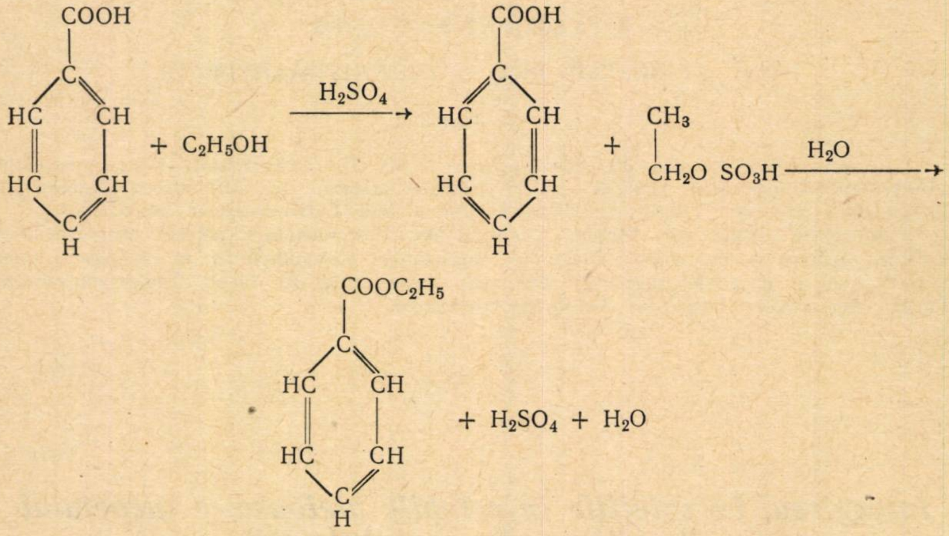
Astfel, alcoolul benzilic favorizează dizolvarea substanței medicamentoase și menținerea acesteia în soluție. În același timp, alcoolul benzilic favorizînd resorbția, prin micșorarea viscozității uleiului, soluția injectabilă nu este dureroasă în momentul administrării ei.

În aceste cazuri, alcoolul benzilic este utilizat în concentrații de 10—20%.

Folosirea unor cantități mari de alcool benzilic la prepararea soluțiilor injectabile uleioase a pus problema înlocuirii lui cu un produs indigen.

Ideea de a înlocui alcoolul benzilic cu benzoat de etil aparţine farm. dr. I. Polovrăgeanu, care, împreună cu ing. E. Istric şi farm. R. Gherghinov, a şi preparat acest produs în cantităţile necesare experimentărilor.

Benzoatul de etil se obţine destul de uşor din acid benzoic, alcool etilic şi acid sulfuric, după schema următoare:



Reacţia este reversibilă, ajungîndu-se la un moment dat la stabilirea unui echilibru. Pentru a se obţine randamente mai mari, una din componentele sistemului (alcool sau acid) se ia în exces. Un alt mijloc de a deplasa echilibrul în favoarea producerii de benzoat de etil constă în distilarea acestuia, pe măsura formării lui.

Benzoatul de etil se prezintă sub forma unui lichid incolor, transparent, avînd densitatea 1,05 şi punctul de fierbere 211,7—211,8^0. Distilează, pînă la presiunea de 20 mm, la 101,8^0, iar sub 10 mm, la 87,2^0. Este solubil în uleiuri vegetale, eter şi alcool.

În urma determinărilor efectuate şi a rezultatelor obţinute, s-a constatat că benzoatul de etil este mai bine tolerat decît alcoolul benzilic; de asemenea, preţul de cost este mai convenabil.

Am utilizat benzoatul de etil în injecţii uleioase de: testosteron (10 mg/1 ml), testosteron (25 mg/1 ml), vitamină D_2 (400 000 u./1 ml), vitamină D_2 (600 000 u./1 ml), testolutan, testolutan forte, testosin.

La prepararea produselor respective, la care s-au respectat formulele Fabricii de medicamente nr. 7, s-a înlocuit, în schimb, în aceeaşi proporţie, alcoolul benzilic cu benzoat de etil.

Probele obţinute au fost păstrate sub observaţie 12 luni, timp în care s-a controlat, prin dozări periodice fizico-chimice, menţinerea substanţei active în soluţie.

În tot acest interval de timp, rezultatele au fost pozitive, atît din punctul de vedere al concentraţiei, cît şi al stabilităţii principiilor active.

Cercetările farmacodinamice au avut drept scop stabilirea, comparativ cu alcoolul benzilic, a următoarelor însuşiri ale benzoatului de etil: indicele de toxicitate, toleranţa la administrare subcutanată şi intramusculară, precum şi acţiunea asupra tensiunii arteriale şi asupra respiraţiei.

În concluzie, stabilindu-se că benzoatul de etil este bine tolerat de organism, că toxicitatea lui este redusă, iar eliminarea şi resorbţia se produc repede şi în bune condiţii, se consideră că acest produs poate înlocui cu succes alcoolul benzilic la prepararea soluţiilor injectabile uleioase.

În plus, el prezintă avantajul de a fi realizat la noi în ţară, fiind obţinut cu uşurinţă la un preţ convenabil.

BIBLIOGRAFIE

*** — British Codex, 1954.
*** — British Pharmacopeea, 1953.
CAZZANI U. — 1939, p. 352.
GUSHEMFELD I. — *Am. J. Pharm.*, 1952, p. 124 şi 399.
*** — Index Merk, 1955.
LAZAREV N. — Substanţe chimice, nocive în industrie, Medghiz, 1952, p. 441
NENIŢESCU C. — Tratat elementar de chimie organică, 1956, *I*, p. 655
SOLLMAN A. — *J. of Pharm. and Pharmacol.*, 1919, *13*, p. 355.
— The Dispensathory, 1955, p. 158, 159.
THORPE'S — I, 282 ; IX, 282 ; XI. 363.
UHLMANN E. — 1954. III, p. 281, 282.

Articol intrat în redacţie în decembrie 1956.

РЕЗЮМЕ

ЗАМЕНА БЕНЗИЛОВОГО СПИРТА БЕНЗОЙНЫМ ЭТИЛОМ В МАСЛЯНЫХ РАСТВОРАХ ДЛЯ ВПРЫСКИВАНИЙ

И. Половрэджяну, *В. Чокэнеля, М. Михэилеску*

Авторы экспериментировали возможность замены бензилового спирта бензойным этилом отечественного производства в ряде масляных растворов для впрыскиваний.

На основании проведенных фармакодинамических исследований и химико — физических количественных определений, авторы пришли к выводу, что бензиловый спирт с успехом может быть заменен этилом бензойной кислоты при приготовлении масляных растворов для впрыскиваний.

RÉSUMÉ

LE REMPLACEMENT DE L'ALCOOL BENZYLIQUE DANS LES SOLUTIONS INJECTABLES HUILEUSES PAR LE BENZOATE D'ETHYLE

I. Polovrăgeanu, *V. Ciocănelea, M. Mihăilescu*

Les auteurs ont expérimenté l'utilisation, dans une série de solutions huileuses injectables, du benzoate d'éthile, produit indigène, comme remplacant de l'alcool benzylique.

On est arrivé à la conclusion, à la suite des expérimentations pharmacodynamiques et des dosages physico-chimiques, que le benzoate d'éthyle peut remplacer avec succès l'alcool benzylique, dans la préparation des solutions injectables huileuses.

SUMMARY

THE REPLACEMENT OF BENZYLIC ALCOOL BY ETHYL BENZOATE IN OILY INJECTABLE SOLUTIONS

I. Polovrăgeanu, *V. Ciocănelea, M. Mihăilescu*

The authors have experimented the use of ethyl benzoate produced in this country instead of benzylic alcohol, in a whole series of oily injectable solutions.

As a consequence of pharmacodynamic experiments and of the results of physico-chemical dosage the conclusion was reached that ethyl benzoate can successfully replace benzylic alcohol in the preparation of oily injectable solutions.

ZUSAMMENFASSUNG

ERSETZEN DES BENZYLALKOHOLS DURCH ÄTHYLBENZOAT IN ÖLIGEN INJEKTIONSLÖSUNGEN

I. Polovrăgeanu, *V. Ciocănelea, M. Mihăilescu*

Die Verfasser untersuchten experimentell an einer Reihe von injizierbaren öligen Lösungen die Verwendbarkeit des inländischen Äthylbenzoats an Stelle des Benzylalkohols.
Anhand pharmakodynamischer Untersuchungen und der physikalisch-chemischen quantitativen Bestimmungsergebnisse, folgern die Verfasser, dass das Äthylbenzoat den Benzylalkohol in der Herstellung öliger Injektionslösungen mit Erfolg ersetzen kann.

Date în legătură cu prepararea, sub formă de pulberi, a unor medii de cultură microbiană

Farm. **I. Simitti, dr. R. Petreanu, G. Morariu, E. Kovács,** Cluj

O dată cu cunoaşterea tot mai exactă a fiziologiei microbiene, prepararea mediilor de cultură necesare dezvoltării diferiţilor germeni patogeni a ieşit din faza empirică şi a luat un caracter din ce în ce mai precis, mai ştiinţific.

Una dintre condiţiile cele mai greu realizabile la prepararea mediilor de cultură rămîne tocmai obţinerea unor medii de compoziţie constantă, uşor de reprodus şi ale căror rezultate să fie practic identice sau similare. Germenii patogeni sînt organisme adaptabile care, prin modificarea însuşirilor lor, potrivit substratului nutritiv pe care se dezvoltă, pot realiza variante în raport cu condiţiile de mediu.

Trebuie arătat că, deşi numeroase experimentări au scopul de a obţine medii de cultură sintetice, sîntem, totuşi, încă departe de a avea, pentru majoritatea germenilor patogeni, asemenea medii. Dimpotrivă, pentru cultivarea lor utilizăm mai departe medii care au la bază produse biologice (fiertură de carne, peptonă, agar, gelatină, bilă etc.), substanţe cu o compoziţie variabilă în funcţie de materia primă şi de modul lor de obţinere. Dacă la acestea se adaugă şi modificările suferite de diversele ingrediente în cursul preparării mediilor înseşi, se înţelege uşor numărul mare al factorilor variabili care intervin în compoziţia şi elaborarea unor asemenea medii. Aceasta nu înseamnă însă că nu reuşim să obţinem medii bune de cultură, dacă respectăm cu stricteţe regulile de preparare, tot astfel cum prepararea unor asemenea medii în condiţii defectuoase de tehnicitate şi aparatură poate duce la obţinerea unor rezultate neconcludente, care pot avea influenţe importante în munca antiepidemică.

Din motivele enumerate reiese că un factor important în această problemă îl constituie prepararea mediilor de cultură în cadrul unor centre prevăzute cu utilaje moderne şi complete, care să poată furniza laboratoarelor de cercetări biologice medii realizate în condiţii corespunzătoare. În

acest fel ar putea fi asigurate rezultatele constante și comparabile despre care am amintit.

Pentru a avea medii de cultură cît mai bune, s-a studiat posibilitatea de a le obține sub formă de pulberi. Astfel de medii sînt cunoscute în alte țări de mai mult timp ; Kozlov, bunăoară, citează o serie de medii uscate, în lucrarea „Mediile nutritive în microbiologia medicală“. Și la noi s-au făcut încercări pentru obținerea unor asemenea medii de cultură, fără însă a le fi putut asigura totalitatea ingredientelor.

Sub formă de pulbere, mediile de cultură au următoarele avantaje :

1. pot fi păstrate nealterate un timp mai îndelungat ;
2. ocupă un volum foarte redus ;
3. permit expedierea lor la distanțe foarte mari ;
4. pot fi dizolvate și trecute în recipiente obișnuite (eprubete, plăci Petri etc.), prin cele mai simple manopere și cu cea mai mare ușurință ;
5. prepararea lor nu necesită un nivel ridicat de tehnicitate ;
6. pot fi utilizate cu succes în condiții dificile de teren.

La prepararea mediilor de cultură în pulberi, credem că se pot folosi mai multe căi :

— aducerea la sicitate, pentru a putea pulveriza soluțiile în care se găsesc toate ingredientele ;

— prepararea fiecărui ingredient în parte, sub formă de pulbere ;

— obținerea unui agar nutritiv în pulbere, căruia să i se adauge substanțe care intră în compoziția mediului respectiv.

La prepararea mediilor de cultură sub formă de pulberi am utilizat ultima metodă, prin ea obținînd un agar nutritiv, pulbere care constituie componentul de bază al aproape tuturor mediilor.

Agarul nutritiv a fost preparat după rețeta clasică, iar transformarea lui în pulbere a fost realizată cu mijloacele curente de laborator (uscare la vid) sau, mai bine, prin liofilizare (metodă cu care se pot prepara cantități mari).

După verificarea proprietăților chimice, ca : azotul total, azotul proteic și pH-ul, precum și a celor biologice, condiții esențiale pentru constanța și calitatea mediului, am preparat un agar nutritiv pulbere cu un pH = 7,1—7,2 care să poată fi folosit pentru toate mediile. Acesta se prezintă ca o pulbere omogenă higroscopică de culoare slab gălbuie.

PREPARAREA SOLUȚIEI DIN AGAR NUTRITIV PULBERE

Se introduc 4 g pulbere în 100 ml apă distilată și se încălzește la fierbere timp de 20—30 de minute, pînă cînd se obține o soluție clară și transparentă. După răcire la 40—50^{0}, soluția poate fi turnată în plăci. Mediul se comportă, ca valoare nutritivă, identic cu geloza nutritivă preparată în mod obișnuit.

O dată rezolvată problema preparării agarului nutritiv pulbere, care a constituit una dintre greutăți, am încercat prepararea unor medii mai complexe, ca : Drigalski, Shigella-Salmonella și Istrate. În cazul tuturor acestor medii s-a folosit o cantitate constantă de agar nutritiv pulbere (4 g agar la 100 ml soluție de mediu), căreia i s-a adăugat restul ingredientelor, conform tehnicilor clasice. Pentru obținerea unor astfel de pulberi, s-au respectat regulile generale de preparare a pulberilor compuse.

Prepararea mediului Drigalski. Agarul nutritiv pulbere se triturează, pînă la completa omogenizare, cu cantitatea corespunzătoare de lactoză. Se stabilește pH-ul, apoi se adaugă ca indicator o soluție de turnesol sau

de bromcresol purpur, asigurîndu-se dispersia lui uniformă în toată masa pulberii.

Prepararea mediului Shigella-Salmonella. Se pulverizează fiecare ingredient în parte, apoi se amestecă în ordinea crescîndă a greutăţilor şi după stabilirea pH-ului (prin adăugare de hidroxid sau carbonat de sodiu cristalizat), se utilizează ca indicatori, verdele de briliant şi roşu-neutru în pulbere. Se folosesc 7,4—7,8 g pulbere de mediu la 100 ml apă distilată.

Prepararea mediului Istrate. Se lucrează în aceleaşi condiţii ca cele de mai sus. Se întrebuinţează 8,2—8,5 g pulbere de mediu la 100 ml apă distilată.

Aceste medii se prezintă sub formă de pulberi omogene, a căror culoare variază în funcţie de indicatorul folosit ; sînt higroscopice şi, prin dizolvare, dau soluţii clare ; în timpul păstrării trebuie ferite de lumină şi umiditate.

Mediile de cultură Drigalski-Shigella-Salmonella şi Istrate au fost experimentate în laborator, concomitent cu mediile obţinute în pulberi, precum şi cu cele pregătite în mod obişnuit. Iniţial au fost experimentate proprietăţile lor nutritive şi selective, prin însămînţări de culturi pure, pe cele două categorii de medii, a germenilor Flexner, Shiga, Sonne, *Salmonella typhy,* proteu, coli.

Rezultatele identice sau similare la încercări repetate demonstrează că, prin procedeele de uscare aplicate, mediile nu-şi pierd proprietăţile biologice obţinute pe mediile pulberi şi pe cele obişnuite.

În faza a doua, pe cele două feluri de medii, germenii de mai sus au fost însămînţaţi în emulsii de materii fecale, fie cîte unul, fie în amestecuri variate. În acest caz experimentările au demonstrat, de asemenea, că mediile obţinute în pulbere dau aceleaşi rezultate ca cele pregătite în mod obişnuit.

În sfîrşit, s-au încercat proprietăţile mediilor în pulbere, prin însămînţări în rozetă pe aceeaşi placă, a germenilor coli, proteu, *Salmonella typhy, Salmonella para* A, *Salmonella typhy murium,* Flexner, Shiga, Sonne etc., observîndu-se că mediile în pulberi Shigella-Salmonella şi Istrate au o puternică proprietate inhibitoare faţă de bacilul coli, inhibă mult proteul şi favorizează selectiv dezvoltarea germenilor din grupul Shigella-Salmonella.

Rezultă, deci, că mediile în pulberi pregătite după metoda noastră posedă proprietăţi de substrat biologic identice cu mediile preparate după procedeele obişnuite.

Ne-am oprit, în prima fază, la studiul acestor medii, ele fiindu-ne necesare pentru lucrările prevăzute în planul de cercetări al secţiei noastre, precum şi pentru rezolvarea greutăţilor pe care le întîmpină laboratoarele din reţea la obţinerea unor medii de calitate corespunzătoare.

Totodată am constatat că pregătirea mediilor de cultură sub formă de pulberi ar putea înlesni simţitor depistările dizenteriei.

BIBLIOGRAFIE

BADENSKI A. şi colaboratorii — *Revista de igienă, microbiologie şi epidemiologie,* 1955, nr. 1.

BERCOVICI, CAHAN şi colaboratorii — *Revista de igienă, microbiologie şi epidemiologie,* 1953, nr. 6.

KOZLOV — Mediile nutritive în microbiologia medicală.

Articol intrat în redacţie în iulie 1956.

РЕЗЮМЕ

ДАННЫЕ В СВЯЗИ С ПРИГОТОВЛЕНИЕМ НЕКОТОРЫХ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД В ФОРМЕ ПОРОШКА

И.Симити, Р.Петряну, Г.Морариу, Е.Ковач

После ряда технических указаний в связи с питательными средами для микробных культур, в частности с питательными средами в форме порошка, авторы излагают методы, применяемые для приготовления в этой форме сред из питательного агар—агара, сред Дригальского и Истрати для выращивания **Salmonella** и **Shigella**.

В связи с соответствующими методами излагаются дополнительные данные по поводу биологических свойств этих питательных сред.

RÉSUMÉ

DONNÉES EN RELATIONS AVEC LA PREPARATION, SOUS FORME DE POUDRES, DE CERTAINS MILIEUX DE CULTURE

I. Simiti, R. Petreanu, G. Morariu, E. Kovacs

Après une série de considérations techniques en relation avec les milieux de culture microbienne et surtout avec les milieux sous forme de poudres, les auteurs indiquent les méthodes de préparation sous cette forme des milieux d'agar, Drigalski, Shigella-Salmonella et Istrate.

Les méthodes exposées renferment aussi les données respectives touchant les propriétés biologiques de ces milieux.

SUMMARY

DATA CONCERNING THE PREPARATION OF SOME MICROBIAL CULTURE MEDIA IN POWDERED FORM

I. Simiti, R. Petreanu, G. Mordriu, E. Kovacs

After making certain technical considerations concerning microbial culture media generally, and those in powdered form in patricular, the authors give a descripiton of the methods used for the preparation of powdered nutrient agar, Drigalski, Shigella-Salmonella and Istrate's emdia.

The respective methods are accompanied by data concerning the biologic properties of these media.

ZUSAMMENFASSUNG

ZUR HERSTELLUNG EINIGER BAKTERIENNÄHRBÖDEN IN PULVERFORM

I. Simiti, R. Petreanu, G. Morariu, E. Kovacs

Nach einigen technischen Ausführungen über die Nährböden zur Züchtung der Mikroben und besonders derjenigen in Pulverform, beschreiben die Verfasser das Verfahren zur Herstellung des Agar-Agar, Drigalski-, Shigella-, Salmonella und Istrate-Nährbodens in Pulverform.

Die entsprechenden Methoden werden durch Angaben der biologischen Eigenschaften dieser Nährböden vervollständigt.

Despre prezenţa substanţelor pirogene în soluţiile injectabile[1]

Farm. dr. H. Varcovici, farm. Dora Braeşter-Marcu

Soluţiile injectabile au acţiune farmacodinamică rapidă, în special cînd sînt utilizate intravenos. De asemenea, ele constituie o cale de administrare a substanţelor care nu pot fi utilizate *per os*.

Este ştiut că în ultimii ani s-a înregistrat întrebuinţarea pe scară tot mai largă a medicamentelor sub forma injectabilă.

Prepararea soluţiilor injectabile necesită o atenţie şi o seriozitate deosebită, întrucît aceste medicamente reprezintă una dintre cele mai dificile şi mai delicate forme farmaceutice. De aceea, de la prima şi pînă la ultima operaţie, trebuie avut permanent în vedere faptul că abaterile de la tehnica prescrisă pot da naştere la accidente.

Tehnica de preparare a soluţiilor injectabile necesită, în mod obişnuit, următoarele operaţii :

— prepararea unei soluţii simple apoase ;

— filtrarea, spre a elibera soluţia de toate particulele străine şi pentru a obţine o soluţie perfect limpede ;

— înfiolarea sau înflaconarea soluţiei respective ;

— sterilizarea acesteia ;

— efectuarea testelor pentru sterilitate şi a probelor fizico-chimice sau farmacodinamice necesare.

Toate operaţiile enumerate trebuie realizate într-o singură zi.

De asemenea, este necesar să se ia toate precauţiile pentru a se evita contaminarea soluţiei şi a aparaturii — înainte şi în timpul preparării — a solvenţilor, substanţelor adjuvante şi, mai ales, a apei distilate.

★

Dintre toate problemele care se pun la prepararea soluţiilor injectabile, nici una nu a atras mai mult atenţia şi nu a provocat atîtea greutăţi ca aceea privind înlăturarea substanţelor pirogene.

Scopul acestei lucrări este de a reda o serie de aspecte importante, legate de prezenţa substanţelor pirogene în soluţiile injectabile.

După cum indică însăşi denumirea lor, termenul de „pirogen" este folosit pentru substanţele care, prezente cîteodată în soluţiile injectabile, constituie cauza reacţiilor febrile.

---

[1] Lucrare comunicată la Societatea ştiinţelor medicale, Secţia farmacie, Bucureşti, în şedinţa din 4 iunie 1956.

Substanţele pirogene sînt endotoxine, provenite din metabolismul bacterial (probabil ca produse secundare ale creşterii bacteriene), avînd o putere de reacţie variată şi deosebit de energică *in vivo*. Compoziţia lor chimică este încă discutată ; s-a ajuns, totuşi, să li se stabilească proprietăţile, în special comportarea la filtrare şi sterilizare.

Încă din 1911, Wechselman a arătat că, prin utilizarea apei proaspăt distilate la prepararea soluţiilor injectabile de salvarsan, se înlătură febra, fenomen care însoţea totdeauna administrarea acestor soluţii.

În cursul anilor 1944—1955 s-a clarificat parţial compoziţia chimică a pirogenelor. Iniţial, s-a presupus că ele sînt substanţe proteice ; experienţe recente au dovedit, însă, că sînt polizaharide complexe, cu molecule mari (gr. mol. pînă la 50 000), legate cu un radical care conţine fosfor şi azot. De asemenea, s-a stabilit că pirogenele sînt strîns înrudite cu antigenii bacterieni, prezentînd aceleaşi reacţii chimice.

În ultimul timp s-a putut ajunge, datorită lucrărilor lui Westphal, la unele date mai precise, şi anume că pirogenele sînt formate din 75% polizaharide fosforilate (compuşi de ramnoză, glucoză, galactoză etc.) şi 25% lipoide.

În timp ce la început s-a crezut că substanţele pirogene îşi au originea numai în bacterii aerobe, astăzi se ştie că ele pot fi produse şi de bacteriile umede şi chiar de mucegaiuri.

Este interesant să amintim aici ipoteza emisă în ultimul timp de unii autori, şi anume aceea că pirogenele pot fi şi de natură anorganică. În acest sens s-a preparat (din clorură de calciu şi fosfat trisodic) fosfatul de calciu, care a fost ţinut la temperatură ridicată, evitînd cu grijă orice infectare cu pirogene bacteriene ; suspensia făcută din acest produs, injectată intravenos la iepure, s-a dovedit a fi pirogenă. De aci se poate trage concluzia că pirogenele sînt, nu numai produse de natură bacteriană, ci şi nebacteriană.

Pirogenele trec chiar şi prin filtrele care îndepărtează bacteriile (exemplu : filtrul Berkefeld). Ultrafiltrele sînt în măsură să înlăture pirogenele, în schimb ele nu sînt încă la îndemîna oricărui laborator. Experimentările efectuate cu filtrul Zigmondi au indicat că pirogenele au dimensiuni între 1 şi 50 milimicroni.

Aceste substanţe sînt reţinute, prin adsorbţie, pe filtrul de azbest ; de asemenea, ele sînt adsorbite de cărbune sau de caolin, utilizarea azbestului fiind însă metoda cea mai comodă pentru eliminarea lor din soluţie. Pentru cazurile în care adsorbanţii antrenează din soluţii, o dată cu substanţele pirogene, şi principiile active (alcaloizi, vitamine etc.), ei nu mai pot fi folosiţi ca factori de adsorbţie a pirogenelor din soluţii, ci numai din apa distilată.

Alte cercetări, întreprinse recent, au arătat, fără a ajunge la concluzii definitive, că întrebuinţarea chinonelor, în anumite condiţii de temperatură, eliberează soluţiile de substanţele pirogene, formînd complexul chinone-pirogene, care este adsorbit apoi pe cărbune.

Pirogenele pot ajunge în soluţii, pe diferite căi, şi anume :

1. prin infectarea apei distilate sau a dizolvantului folosit ;
2. din substanţa dizolvată ;
3. de pe aparatura şi ustensilele utilizate ;
4. prin dezvoltarea lor chiar în timpul procesului de fabricaţie.

1. Flora apei distilate este foarte variată, fiind adesea extrem de bogată în bacterii.

Astfel, doar la două probe Müller din 16, cîte au fost cercetate, s-a constatat prezența a numai 100 000 de bacterii/ml, în timp ce restul conțineau 600 000, 700 000 și chiar 1 115 000/ml.

După aprecierea bacteriologilor, apa foarte pură este aceea care conține 1—3 microbi/ml, apa pură conține 50—100 de bacterii/ml, iar apa suspectă, între 1 000 și 10 000 de bacterii/ml. Din aceste cifre se vede clar cît este de dificilă realizarea unei ape distilate corespunzătoare.

Protejarea apei distilate în timpul colectării, utilizarea ei promptă sau sterilizarea acesteia imediat după distilare reprezintă o garanție față de contaminarea cu bacterii și înmulțirea acestora.

Recipientele în care se colectează apa distilată trebuie să fie sterilizate și, totodată, să li se asigure un mijloc de protejare, înainte și în timpul colectării.

În scopul obținerii unei ape corespunzătoare preparării soluțiilor injectabile se utilizează următoarea metodă : se efectuează distilarea într-un alambic de sticlă și se adaugă, pentru fiecare 1 000 ml apă, 5 ml hidroxid de potasiu sau hidroxid de sodiu 1 n și 10 ml permanganat de potasiu 0,1 n. Hidroxidul ajută la scindarea proteinelor, iar permanganatul de potasiu acționează ca agent oxidant, distrugînd bacteriile și pirogenele.

Distilatul este colectat în tuburi Nessler avînd o capacitate de 50 cm^3, pînă ce nu se mai obține un test pozitiv cu reactivul Nessler. Cînd testul corespunde, se începe colectarea apei în vasele respective, întrerupîndu-se distilarea în momentul cînd a mai rămas cca. 1/10 din lichidul inițial.

Acest sistem de distilare a apei nu permite obținerea decît a unor cantități mici de distilat, insuficiente pentru a putea satisface industria.

Pentru purificarea apei distilate, s-a sugerat procedeul cu schimbători de ioni, dar calitatea apei obținute nu permite utilizarea ei la prepararea soluțiilor injectabile, întrucît, prin această metodă, nu se realizează o eliminare totală a bacteriilor și pirogenelor. Totuși, în multe laboratoare acest procedeu este considerat valoros ca metodă de predistilare.

Practic, apa liberă de pirogene se obține prin distilarea, în aparatură de sticlă, a apei de conductă, la care se adaugă, pentru fiecare 1 000 ml, 10 ml permanganat de potasiu 0,1 n și 5 ml hidroxid de sodiu sau hidroxid de potasiu 1 n. Primele porțiuni se aruncă, restul se prinde în recipiente de sticlă care, la rîndul lor, trebuie să fie libere de pirogene.

Deoarece solventul obișnuit și cel mai des întrebuințat este apa distilată, se va acorda o deosebită importanță apei destinate preparării soluțiilor injectabile.

Dat fiind acest considerent, s-a inclus în noua ediție a Farmacopeei Romîne, așa cum se întîlnește în majoritatea farmacopeelor moderne, o monografie specială pentru apa întrebuințată la prepararea soluțiilor injectabile.

2. Un factor tot atît de important în asigurarea calității apei distilate îl constituie puritatea substanței folosite.

Atenția noastră trebuie îndreptată în special asupra clorurii de sodiu, clorurii de potasiu și a glucozei. Calcinarea, făcută în scopul purificării lor, este posibilă în cazul clorurii de sodiu și a clorurii de potasiu, substanțele trebuind să fie păstrate apoi în vase bine închise. În ceea ce privește glucoza, problema fiind foarte dificilă, se folosește substanța special purificată pentru prepararea soluțiilor injectabile.

3. Pentru realizarea unor soluţii sterile corespunzătoare, nu este suficient să luăm măsurile necesare care asigură obţinerea unei ape lipsite de pirogene, ci aceleaşi precauţii se impun şi pentru aparatura folosită.

Curăţirea ustensilelor reprezintă o operaţie foarte importantă pentru reducerea posibilităţii de contaminare a soluţiilor injectabile.

În acest scop se procedează în felul următor: se efectuează o primă curăţire, prin fierbere, cu apă de conductă sau cu o soluţie de hidroxid de sodiu, apoi cu o soluţie de acid clorhidric sau permanganat de potasiu şi, înainte de sterilizare, ustensilele se spală cu apă distilată sterilă.

Dat fiind că pirogenele sînt solubile în apă, spălarea ustensilelor se face cu apă distilată liberă de pirogene. După spălare, pentru a împiedica contaminarea cu filamente, fibre sau praf, ustensilele sînt lăsate să se scurgă în poziţie răsturnată.

Întrucît o sterilizare obişnuită a aparaturii, prin căldură uscată la 160—180^0, distruge cu siguranţă microbii, nu însă şi pirogenele care eventual s-ar găsi pe această aparatură, sterilizarea se va face timp de o oră la 200^0 sau $1/2$ oră, la 250^0. În ce priveşte sterilizarea prin vapori, la care pirogenele rezistă, ea nu trebuie utilizată.

Literatura recentă recomandă, pentru spălarea sticlăriei, numeroşi detergenţi (săpunuri speciale) ca şi agenţi de umezire, ca laurilsulfatul sau hexametafosfatul de sodiu, cu ajutorul cărora se pot elimina filmele (pieliţe fine) formate în cazul folosirii săpunului obişnuit.

4. Pentru a evita contaminarea soluţiilor injectabile în timpul elaborării lor, trebuie urmărită cu aceeaşi atenţie realizarea unei atmosfere corespunzătoare în laboratorul în care se prepară asemenea soluţii.

În fabricile moderne, aerul este filtrat prin filtre speciale şi trecut printr-un aparat de ionizare, iar după reglarea umidităţii, sterilizat cu raze ultraviolete sau cu trietilenglicol (în unele industrii se foloseşte şi ozonizarea aerului). Tehnicienii poartă îmbrăcăminte adecvată (tichie, halat, papuci albi şi mască).

În cadrul studiului făcut pentru a contura comportarea organismului faţă de pirogene s-a observat că, mai ales după transfuziile de sînge, perfuzii sau folosirea de soluţii saline ori glucozate, se produc unele reacţii.

Astfel, după aproximativ 30 de minute de la administrarea acestor preparate s-a constatat apariţia frisonului, febră mai pronunţată, vărsături, diaree etc. Uneori, creşterea febrei apărea la intervale foarte variate (de la 15 minute la 2 ore) din momentul începerii perfuziei.

Atribuite la început unei serii de cauze (reacţii imediate hemolitice, defecte de administrare — injectare prea rapidă, soluţie prea caldă sau prea rece —, nereglarea pH-ului, tonicitatea soluţiilor sau existenţa particulelor în suspensie), s-a dovedit că aceste fenomene (care, foarte adesea, dispăreau după 6 ore) se datoresc prezenţei substanţelor pirogene. Manifestările diferite ale pacienţilor sînt consecinţa compoziţiei chimice deosebite a acestor substanţe.

Substanţele pirogene sînt endotoxine a căror putere de acţiune este foarte diferită. Injectate intravenos, cantităţi care variază între 0,01 şi 0,001 γ/kilocorp produc (la animale mai mari şi la om) reacţii importante, de cel mai mare interes pentru practica medicală, chiar în ceea ce priveşte terapia nespecifică.

Astfel, în lucrări mai recente, unii autori arată că este de aşteptat ca foarte curînd să existe pirogene purificate, care să aibă o anumită întrebuinţare terapeutică.

Din cele expuse se vede cît a fost de importantă găsirea unor metode care să permită constatarea prezenței substanțelor pirogene în preparatele injectabile.

În unele farmacopee figurează, în afară de testul biologic, și unele teste chimice. Astfel, testul cu permanganat de potasiu prevede ușoara decolorare a soluției în prezența pirogenelor ; reacția nu este însă specifică, ea putîndu-se datori și unor bacterii sau unor produse complet diferite.

Un alt test, care nu este încă unanim admis, se bazează pe urmărirea formulei leucocitare a sîngelui. Se poate observa astfel că aproximativ la 60—90 de minute după injectarea soluției se înregistrează fenomenul de leucopenie (leucocitele descresc la 4 000), urmat de leucocitoză (creșterea leucocitelor la 10 000).

În prezent, se admite ca valabil testul biologic pe iepuri. În această determinare se utilizează trei iepuri sănătoși, în greutate de cca. 1 300—1 500 g, care au fost ținuți timp de o săptămînă în aceleași condiții de alimentare și care nu au pierdut, în perioada respectivă, din greutatea inițială. Nu se vor folosi animale care au mai fost supuse testului de pirogene, decît după o odihnă de 48 de ore.

Timp de 3 zile, acestor iepuri li se ia temperatura la fiecare 2 ore, întrebuințînd un termometru rectal clinic. Temperatura normală a iepurilor nu trebuie să depășească 39,8^0.

În toată perioada de test este necesar ca animalele să fie protejate de tulburările care le-ar putea provoca ridicarea temperaturii, iar temperatura camerei să fie menținută constantă (de preferat între 5 și 10^0) cu 48 de ore înainte și în tot timpul determinării.

Testul se socotește pozitiv (ceea ce indică prezența substanțelor pirogene) dacă la două sau trei animale se înregistrează o creștere de temperatură de 0,6^0 peste temperatura normală (constatată la fiecare animal înainte de administrarea injecției).

Dacă numai un animal prezintă această creștere sau dacă suma creșterilor la cele trei animale este de 1,4^0, testul trebuie repetat, utilizînd de data aceasta, în aceleași condiții, cinci iepuri. Testul va fi considerat pozitiv dacă, la această a doua probă, doi sau mai mulți iepuri prezintă o creștere individuală de 0,6^0.

După unii autori, creșterea individuală a temperaturii între 0,2 și 0,4^0 este suficientă pentru a socoti soluția respectivă ca fiind pirogenă.

Am experimentat o serie de produse (în special soluții fiziologice), pentru a determina, la animalele de laborator, cauza fenomenelor de ridicare a temperaturii.

În experimentările efectuate am folosit soluția fiziologică Petrof, care conține : clorură de sodiu, clorură de potasiu, clorură de calciu, carbonat de sodiu, apă distilată.

Lucrînd cu apa distilată obișnuită, am înregistrat reacții pozitive la pirogene. Folosind apă distilată apirogenă, dar săruri obișnuite și aparatură sterilizată la 120—130^0, am obținut aceleași rezultate. Lucrînd, însă, cu săruri și aparatură sterilizată la 250^0, precum și cu apă distilată apirogenă, nu am mai înregistrat teste pozitive la pirogene, chiar după repetarea determinărilor.

Experimentările s-au făcut pe iepuri, în cadrul Secției de farmacodinamie a Institutului de cercetări farmaceutice.

Obținerea unor rezultate satisfăcătoare a fost posibilă datorită atenției

acordate sterilizării ustensilelor şi fiolelor, operaţiilor de filtrare şi de înfiolare, ca şi folosirii apei distilate apirogene şi a substanţelor pure.

Ţinînd seama de cele arătate, se poate afirma că farmacistul are posibilitatea de a prepara soluţii injectabile în condiţii optime, numai dacă farmacia este utilată corespunzător.

Concluzii

Pentru a se evita prepararea soluţiilor injectabile necorespunzătoare, este indicată luarea următoarelor măsuri :

1. Asigurarea unei ape distilate apirogene, prin distilarea în aparatură de sticlă (în prezenţa permanganatului de potasiu şi a hidroxidului de potasiu sau de sodiu) şi folosirea ei imediată.

Unii autori admit, cu condiţia asigurării unei bune conservări, folosirea apei distilate în cel mult 24 de ore de la obţinerea ei.

2. Spălarea şi apoi sterilizarea aparaturii la 200°, timp de o oră.

3. Folosirea substanţelor special purificate la prepararea soluţiilor injectabile şi păstrarea lor în vase sterilizate.

4. Limitarea lotului de fabricaţie la o cantitate care poate fi efectuată într-o singură zi sau care poate fi păstrată în condiţii care să împiedice creşterea bacteriilor.

5. Se vor lua în special măsuri riguroase cînd se va lucra cu glucoză sau alte asemenea substanţe, care favorizează dezvoltarea microbiană.

6. Pentru prepararea în oficine a unora dintre soluţiile injectabile, se vor amenaja boxe destinate efectuării acestor forme farmaceutice.

În felul acesta vor putea fi evitate, în mare măsură, riscurile care decurg din administrarea unor preparate injectabile contaminate cu substanţe pirogene.

BIBLIOGRAFIE

*** — British Pharmacopeea, 1953.

*** — Chemical Abstracts, 1956, *50*, p. 4 769 ; 1956, *50*, p. 1 628 ; 1954, *48*, p. 1 954, 5 440.

MÜLLER K. R. — *Chemisches Zentralblatt*, 1953, *44*, p. 7 347.

*** — Pharmacopeea S.U.A., 1955.

*** — Remington's practice of Pharmacy, 1949, ed. IX.

SCHMID J. — *Die Pharmazie*, 1951, *7*, p. 358 ; 1953, *11*, p. 928.

SOLLMAN T. — Text-book of Pharmacology Editura Saunders (Londra-Chicago), 1950, p. 140.

SWAFFORD B. W., NOBLES L. W. — *Am. J. of Pharm.* 1955, 2, p. 65.

TICE F. L. — *Pharmacy International*, 1948, *11*, p. 24.

Articol intrat în redacţie în iunie 1956.

РЕЗЮМЕ

О НАЛИЧИИ ВЕЩЕСТВ, ДАЮЩИХ ПОВЫШЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ, В РАСТВОРАХ ДЛЯ ВПРЫСКИВАНИЙ

Х.Варкович, Д.Браештер—Марку

В статье излагаются некоторые стороны вопроса, связанного с значением наличия пирогенных веществ в растворах, приготовляемых для впрыскиваний.

Авторы дают фармацевтам—практикам данные указания как могут быть приготовлены стерильные апирогенные растворы для впрыскиваний.

RÉSUMÉ

CONCERNANT LA PRÉSENCE DES SUBSTANCES PYROGÈNES DANS LES SOLUTIONS INJECTABLES

H. Varcovici, D. Braeşter-Marcu

On expose une série d'aspects importants, touchant la présence des substances pyrogènes dans les solutions injectables.

Les auteurs par leur documentation, mettent à la disposition du pharmacien praticien les indications nécessaires, qui puissent l'aider dans l'élaboration de certains produits injectables stériles et apyrogènes.

SUMMARY

ON THE PRESENCE OF PYROGENIC SUBSTANCES IN INJECTABLE SOLUTIONS

H. Varcovici, D. Braeşter-Marcu

This paper presents a series of important aspects connected with the presence of pyrogenic substances in injectable solutions.

By the references mentioned, the authors provide the practising chemist with the necessary indications which may assit him in preparing sterile and pyrogen-free injectable products.

ZUSAMMENFASSUNG

ÜBER DIE ANWESENHEIT PYROGENER STOFFE IN INJIZIERBAREN LÖSUNGEN

H. Varcovici, D. Braeşter-Marcu

Die Arbeit behandelt einige wichtige Aspekte, bedingt durch die Anwesenheit pyrogener Stoffe in injizierbaren Lösungen.

Die von den Verfassern zusammengestellten Literaturangaben liefern dem praktischen Apotheker die notwendigen Hinweise zur Herstellung steriler und nichtpyrogener Injektionslösungen.

Despre siliconare

Ing. dr. I. Popa, dr. H. Leiba

Intr-un articol publicat în nr. 2 din 1956 al revistei „Farmacia" am arătat că una dintre numeroasele întrebuinţări ale siliconilor este şi aceea de siliconare a sticlăriei.

Procedeul constă din întinderea, printr-o tehnică specială, a unei pelicule fine de silicon pe suprafaţa sticlei.

Sticla astfel siliconată are proprietăţile hidrofobe, anticoagulante şi antispumă ale siliconilor utilizaţi în acest scop.

In legătură cu această problemă am reuşit, în urma nenumăratelor experimentări întreprinse, să punem la punct toate operaţiile din cursul siliconării, şi anume: curăţirea materialului înainte de siliconare, impregnarea, uscarea şi coacerea materialului tratat cu siliconi. Totodată, am realizat o serie de siliconări cu o gamă largă de substanţe siliconante, în condiţii de lucru bine determinate şi specifice fiecărei substanţe în parte.

Considerînd că prin rezultatele practice obţinute vom putea contribui la extinderea, în ţara noastră, a tehnicii siliconării, expunem mai jos, în cele mai mici detalii, procedeul de siliconare imaginat şi aplicat de noi.

Această tehnică poate fi aplicată cu succes la siliconarea sticlăriei de laborator, a fiolelor de penicilină şi de alte antibiotice, a recipientelor pentru medicamente, acelor de venipuncţie, pistoanelor de seringi etc.

Tehnica de lucru

Pentru siliconarea obiectelor de sticlă, metal, ceramică etc. se folosesc uleiurile de silicon, simple sau diluate cu cloroform, toluen, tetraclorură de carbon, eter de petrol etc.

La baza tehnicii de siliconare stau următoarele operaţii : substanţa siliconantă este transformată, printr-o coacere la o anumită temperatură şi într-un interval de timp determinat, în scopul de a produce pe suprafeţele tratate pojghiţa de silicon, foarte subţire, întărită, perfect aderentă şi uniformă.

Prima condiţie a unei siliconări reuşite este ca suprafeţele pe care urmează să se formeze pelicula de silicon să fie perfect curate.

După ce au fost curăţate, obiectele supuse siliconării se afundă în substanţa siliconantă, se scot imediat şi se lasă să se usuce bine.

Este foarte important ca, după impregnarea lor, obiectele să fie aşezate într-o poziţie care să nu permită siliconului să se adune în picături sau în muchii.

După uscare, operaţie care necesită, la temperatura camerei, de la 20—30 de minute pînă la 24 de ore, în funcţie de natura substanţei siliconante, urmează faza de coacere a obiectelor supuse siliconării. Pentru siliconii care formează pelicula chiar la temperatura camerei, faza de coacere nu mai este necesară.

Temperatura coacerii este în funcţie de substanţa siliconantă. Pentru unii siliconi, coacerea se face la 100—150°, pentru alţii, la 250—300° ; în general, temperaturile cele mai mari de coacere nu trec de 300°.

Durata coacerii variază, de asemenea, în funcţie de substanţa cu care se face siliconarea, putînd fi de 20—30 de minute sau de 2, 3, 4 sau mai multe ore.

În afara tehnicii generale expuse, mai există şi alte tehnici de siliconare, pentru cazuri particulare.

De exemplu, obiectele de siliconat pot fi tratate cu vapori de substanţă silico-organică. În acest caz, umezeala care se găseşte pe suprafaţa obiectelor hidrolizează substanţa silico-organică, aceasta condensîndu-se şi formînd o peliculă. Nu orice silicon se pretează unei asemenea metode, ci numai cei care pot trece cu uşurinţă în stare de vapori, condesîndu-se prin hidroliză.

Experienţele întreprinse de noi au confirmat necesitatea respectării condiţiilor esenţiale pentru obţinerea unei siliconări de bună calitate, şi anume :

1. curăţarea şi degresarea perfectă, înainte de siliconare, a obiectelor de siliconat ;

2. coacerea obiectelor de siliconat, la temperatura şi în timpul prevăzut pentru substanţa siliconantă folosită ;

3. menţinerea, în cuptorul în care se face coacerea, a unei atmosfere lipsită de impurităţi, sub formă de pulbere sau vapori, provenite din mediul înconjurător.

Dintre nenumăraţii siliconi existenţi, experienţele noastre s-au efectuat asupra unui număr restrîns, şi anume:

Denumirea siliconului	*Firma furnizoare*
„Emulsion de Silicon M 1 167"	Union Chimique Belge (Bruxelles)
„Silicon Emulsion Bayer H"	Bayer (Leverkusen)
„Siliconöl AK"	Wacker-Chemie (München)
„Siliconöl AK 350"	Wacker-Chemie (München)
„Imprägniermittel WS 60"	Wacker-Chemie (München)
„Rhodorsil-Produit 240"	Rhône-Poulenc (Paris)
„Silicon Repelcote Water Repellent"	Hopkin and Williams (Anglia)

1. CURĂŢIREA MATERIALULUI DE SILICONAT

În siliconările făcute pînă în prezent de noi, am întrebuinţat obiecte de sticlă, şi anume: fiole de penicilină şi de alte antibiotice, sticle pentru păstrarea chimicalelor, sticlărie de laborator şi medicală, precum şi seringi, ambouri de seringi şi ace de venipuncţie.

Sticlăria a fost întîi curăţată cu apă şi săpun, bine spălată cu apă distilată şi apoi ţinută, cel puţin o oră, într-o soluţie conţinînd 140 g‰ carbonat sau bicarbonat de sodiu.

După ce sticlăria a fost scoasă din această soluţie, a fost din nou bine spălată cu apă de robinet şi cu apă distilată şi apoi introdusă, cel puţin o oră, într-o soluţie concentrată de hidroxid de sodiu (400 g‰), după care a fost scoasă şi din această soluţie, bine spălată cu apă de robinet şi cu apă distilată şi menţinută cel puţin $^1/_2$ oră într-o soluţie sulfo-cromică (acid sulfuric tehnic concentrat şi circa 20% bicromat de potasiu).

După toate aceste operaţii, sticlăria a fost din nou spălată ca mai sus, scursă şi pusă imediat la adăpost de praf, prin înfăşurare în hîrtie curată, pînă în momentul siliconării.

2. IMPREGNAREA MATERIALULUI DE SILICONAT CU SUBSTANŢĂ SILICONANTĂ

Siliconarea sticlelor s-a făcut prin umplere cu soluţie siliconantă, apoi golire imediată şi suspendarea lor verticală, cu gura în jos, pentru a se scurge şi a se usca.

Pentru siliconarea lamelor de sticlă, a pistoanelor de seringi etc., acestea au fost cufundate într-o baie cu substanţă siliconantă, din care au fost imediat scoase şi suspendate în poziţie verticală.

Acele de venipuncţie le-am impregnat cu substanţă siliconantă, ţinîndu-le cufundate, în poziţie verticală şi cu vîrful în jos, minimum 10 minute.

Pentru a fi absolut sigur că substanţa siliconantă a cuprins tot lumenul acului, am mai procedat şi altfel: am luat într-o seringă o cantitate suficientă de substanţă siliconantă, pe care am expulzat-o încet, trecînd-o prin lumenul acului.

După aceea, totuşi, am mai ţinut cca. 10 minute acul cu lumenul impregnat introdus cu vîrful în jos în substanţa siliconantă, apoi am scos acul, ţinîndu-l vertical şi cu vîrful în jos într-un suport de sticlă, pentru a se scurge şi a se usca.

Din cele arătate se poate observa că, în funcţie de forma pe care o are, fiecărui obiect i se aplică un anumit mod de impregnare şi de suspensie, spre a i se asigura o cît mai bună scurgere a substanţei siliconante în exces. În

general, pentru această scurgere, ca şi pentru coacere, materialul trebuie aşezat vertical şi cu gura în jos.

Este interesant de arătat că la siliconarea acelor sau a altor obiecte de metal a trebuit să folosim : „Emulsion de Silicon M 1 167“, „Silicon Emulsion Bayer H“, „Siliconöl AK“, „Siliconöl AK 350“ şi „Imprägniermittel WS 60“, deoarece, atît „Rhodorsil-Produit 240“, cît şi „Silicon Repelcot Water Repellent“, ca atare sau în diferite diluţii, sînt corosive.

3. USCAREA ŞI COACEREA MATERIALULUI IMPREGNAT CU SUBSTANŢA SILICONANTĂ

a) *Uscarea*

Durata scurgerii substanţei siliconante în exces de pe obiectele impregnate a fost, în cazul tuturor substanţelor experimentate de noi, de circa 24 de ore, cu excepţia „Rhodorsil-ului-Produit 240“ şi a diferitelor diluţii în cloroform ale acestuia.

În acest interval de timp, destul de lung, s-a realizat şi uscarea materialului. Pentru „Rhodorsil-Produit 240“ sau diluţiile lui în cloroform, durata scurgerii a fost de numai 20 de minute.

În tot timpul fazei de scurgere şi de uscare, obiectele trebuie ţinute la adăpost de praf (într-un dulap închis).

b) *Coacerea*

După repetate experienţe întreprinse, am stabilit temperaturi şi durate optime pentru faza de coacere, care sînt redate în tabelul de la pag .140.

Pentru a se asigura menţinerea uniformă a peliculei de substanţă siliconantă, toate obiectele pe care le-am siliconat au fost aşezate în pupinel în aceeaşi poziţie ca şi în faza de scurgere şi de uscare.

Totodată, dat fiind că diluantul este mai ieftin de cît uleiul de silicon, este preferabil ca siliconările să fie efectuate cu soluţii diluate de ulei de silicon. Bineînţeles, nu trebuie să se depăşească o anumită limită de diluare, peste care nu se mai obţin rezultatele scontate.

Au fost realizate siliconări bune cu :

— „Emulsion de Silicon M 1 167“, diluat cu apă (1:4) ;
— „Silicon Emulsion Bayer H“, diluat cu apă (1:4) ;
— „Siliconöl AK“, diluat cu cloroform sau toluen (1:4) ;
— „Siliconöl AK 350“, diluat cu cloroform sau toluen (1:9) ;
— „Imprägniermittel WS 60“, diluat cu cloroform (1:9) ;
— „Rhodorsil-Produit 240“, diluat cu cloroform (1:1) ;
— „Silicon Repelcote Water Repellent“, diluat cu cloroform (1:3).

4. AMBALAREA

Operaţia de siliconare se încheie o dată cu coacerea ; după aceasta, materialul siliconat se păstrează împachetat în hîrtie pînă în momentul utilizării, pentru a-l feri de praf.

Desigur, acest lucru nu este necesar pentru sticlele siliconate închise cu dop, pentru eprubetele, pipetele, paharele Erlenmayer etc. astupate cu tampoane de vată.

Substanța siliconantă	Temperatura în pupinel	Timp de coacere (în ore)	Observații
1 „Emulsion de Silicon M 1167" (ca atare sau diferite diluții apoase)	240—255°	3	
2 „Silicon Emulsion Bayer H" (ca atare sau diferite diluții apoase)	275—300°	3	
3 „Siliconöl AK" (ca atare sau diferite diluții în toluen sau cloroform)	240—255°	3	
4 „Siliconöl AK 350" (ca atare sau diferite diluții în toluen sau cloroform)	240—255°	4	
5 „Imprägniermittel WS 60" (ca atare sau diferite diluții în toluen sau cloroform)	240—255°	3	
6 „Rhodorsil-Produit 240" (ca atare sau diferite diluții în cloroform)	140—160°	1/2—3/4	
7 „Silicon Repelcote Water Repellent" (ca atare sau diferite diluții în cloroform)	—	—	Nu este necesară coacerea la pupinel, pelicula de silicon fiind formată prin simplă hidroliză, la temperatura camerei.

Rezultate experimentale

1. CONSUMUL DE SUBSTANȚĂ SILICONANTĂ

Lucrările efectuate de noi au demonstrat că pentru siliconare este în general nevoie de o cantitate foarte mică de substanță siliconantă, pelicula de silicon care se formează fiind extrem de subțire (nu se distinge cu ochiul liber).

Consumul efectiv se datorește mai mult manipulării substanței siliconante decît siliconării propriu-zise.

Din cele 10—50 g substanțe siliconante pe care le-am avut la dispoziție, deși am făcut numeroase experimentări, nu am consumat decît o mică parte.

2. ACȚIUNEA HIDROFOBĂ

Pentru a determina acțiunea hidrofobă a materialelor siliconate de noi, am umplut cu apă diferite recipiente și apoi le-am golit. Golirea s-a făcut cantitativ ; sticlăria siliconată părea neatinsă de apă.

Acest important rezultat a fost obținut cu toate substanțele siliconante de bază pe care le-am utilizat, precum și cu diluțiile indicate.

3. ACȚIUNEA ANTICOAGULANTĂ

În vederea stabilirii acțiunii anticoagulante a materialului siliconat, am scos sînge cu acul și seringa siliconate, introducîndu-l în eprubete de asemenea siliconate.

Am obținut, față de probele-martor, importante prelungiri ale timpului de coagulare a sîngelui recoltat, care au atins 50 de minute și chiar mai mult.

Prelungirea coagulării sîngelui, realizată cu materialul siliconat, este punctul de plecare al introducerii unei noi tehnici în studiul fenomenului coagulării.

★

Procedeul de siliconare constituie o metodă tehnică modernă, a cărei aplicare practică va contribui la dezvoltarea cercetărilor științifice din numeroase domenii de activitate.

Articol intrat în redacție în mai 1956.

РЕЗЮМЕ

О ПРИМЕНЕНИИ СИЛИКОНА

И. Попа, Х.Лейба

В статье описывается метод покрытия силиконом стекляных и металлических предметов, состоящий в нанесении по определенной технике на поверхность соответствующего материала тонкого слоя силикона.

Материал, покрытый силиконом по этому методу, не впитывает воду, не свертывает кровь и не дает пену— свойства, которыми обладают силиконы, применяемые в этих целях.

Пользуясь этим методом, авторы получили покрытую силиконом лабораторную посуду, ампулы для пенициллина и для других антибиотиков, посуду для медикаментов, иглы для вен, поршни для шприцев и т.д.

RÉSUMÉ

LA SILICONISATION

I. Popa, H. Leiba

Les auteurs exposent le procédé de siliconisation du verre et de certains objets en métal, procédé permettant d'étendre sur la surface du matériel respectif, par une certaine technique, une fine pellicule de silicone.

Le matériel acquiert, par ce procédé, les propriétés hydrophobes, anticoagulantes et antispumeuses des silicones utilisés dans ce but.

On a réussi à obtenir par cette technique, amplement décrite par les auteurs, la siliconisation de la verrerie utilisée dans le laboratoire, des fioles de pénicilline et pour d'autres antibiotiques, des récipients pour médicaments, des aiguilles utilisées pour les ponctions veineuses, des pistons de seringue, etc.

SUMMARY

ON SILICONATION

I. Popa, H. Leiba

This paper describes the siliconation procedure of glass and of certain metal objects; this procedure consists in spreading a thin film of silicone over the surface of the respective material, through a particular technique.

The material thus siliconated acquires the hydrophobe, anti-coagulant, and anti-foaming properties of the silicones used for this purpose.

By this technique, of which the authors give a detailed description, siliconation of laboratory glass-ware, vials for penicillin and other antibiotics, drug-containers, needles for venous puncture, syringe pistons, etc., was successfully achieved.

ZUSAMMENFASSUNG

ÜBER DIE SILIKONIERUNG

I. Popa, H. Leiba

In dieser Arbeit wird die Silikonbehandlung von Glas und einigen Metallgegenständen beschrieben. Das Verfahren besteht im Auftragen — nach einer bestimmten Technik — eines Silikonfilmes auf die Oberflache des betreffenden Gegenstandes.

Der auf diese Weise mit Silikon behandelte Gegenstand erwirbt die hydrophoben, gerinnungshemmenden und schaumhemmenden Eigenschaften der zu diesem Zwecke benützten Silikone.

Mit dieser vom Verfasser ausführlich beschriebenen Technik konnten Laboratoriumsglaswaren, Penicillinampullen, Arzneigläser, Kanülen für Blutentnahme, Kolben von Injektionsspritzen usw. erfolgreich silikoniert werden.

Formula Kurlow și interpretarea analizei chimice a apei minerale

Farm. Gh. Cismărescu, Craiova

Pentru a înțelege mai ușor ce exprimă formula Kurlow, vom reaminti unele noțiuni elementare de balneologie.

În mod curent se consideră ca „apă minerală“ apa naturală care, prin proprietățile ei fizico-chimice, exercită o acțiune de vindecare asupra organismului bolnav.

În balneologie, apa minerală este aceea care conține peste 1 g substanță solidă dizolvată într-un litru de apă (sau, în anumite concentrații, bioxid de carbon, radiu sau alte substanțe rare) și a cărei temperatură constantă este peste 20°.

Compoziția chimică a apelor minerale este foarte complexă și variată, ele conținînd diferite săruri, ca : ioduri, bromuri, cloruri, bicarbonați, sulfați (de sodiu, de calciu), săruri de potasiu, magneziu, litiu, aluminiu, fier și bariu, precum și : bioxid de sulf, acid boric, acid silicic, apoi gaze, ca : oxigen, carbon, hidrogen sulfurat, bioxid de azot, hidrogen, hidrocarburi (metan), gaze rare și emanații de radiu.

Substanțele minerale din apele terapeutice se găsesc sub formă de cationi, anioni, substanțe nedisociate și gaze.

În afară de substanțele prezente, studiul apelor minerale mai ține seama și de o serie de proprietăți fizice, care au o strînsă legătură cu acțiunea lor terapeutică, cum sînt : presiunea osmotică, ionizare (disocierea electrolitică), aciditate sau alcalinitate, stare coloidală, radioactivitate și termalitate.

Diversitatea apelor minerale existente a dus la necesitatea unei clasificări care să ofere indicații mai precise asupra valorii și utilizării lor în terapeutică.

Gruparea apelor minerale în funcție de acțiunea farmacodinamică și terapeutică s-a făcut cu multă greutate, deoarece acestea sînt soluții foarte

complexe, deci cu acţiuni multiple, şi apoi din cauza modului variabil de administrare (*per os*, sub formă de băi, pulverizaţii, inhalaţii, injecţii etc.).

De aceea, criteriile care servesc astăzi la clasificarea unei ape minerale, sînt : temperatura, presiunea osmotică şi compoziţia chimică.

A. Clasificarea în raport cu temperatura

Se numesc ape *termale* apele care ies la suprafaţa solului, avînd o temperatură mai mare de 20°.

Apele *atermale* — reci sau „pege“ — sînt cele a căror temperatură este, la izvor sub 20°.

B. Clasificarea în raport cu presiunea osmotică

Această clasificare are la bază presiunea osmotică, factor care variază în raport direct cu concentraţia moleculară a sărurilor dizolvate.

Presiunea osmotică se determină prin diverse metode (crioscopice, refractometrice, aflarea densităţii etc.), ea putînd fi hipotonică, izotonică sau hipertonică, în raport cu serul sanguin uman.

C. Clasificarea chimică

Bazată pe compoziţia chimică, o asemenea clasificare poate indica, într-o oarecare măsură, acţiunea farmacodinamică şi efectele terapeutice ale apei minerale respective.

Redăm o astfel de clasificare :

Ape akratopege — ape reci, cu temperatura sub 20°, cantitatea de săruri dizolvate fiind sub 1 g/litru ; conţin substanţe rare.

Ape akratoterme — ape termale, cu temperatura peste 20°, cantitatea de săruri dizolvate fiind sub 1 g/litru.

Ape carbogazoase simple — conţin peste 1 g/litru bioxid de carbon, cantitatea de substanţe solide dizolvate fiind sub 1 g/litru.

Ape alcaline — conţin peste 1 g/litru substanţe solide dizolvate ; predomină carbonaţii de sodiu şi de potasiu.

Ape teroase — conţin peste 1 g/litru substanţe solide dizolvate ; predomină carbonatul de calciu şi de magneziu.

Ape clorocalcice şi magneziene — conţin substanţe solide dizolvate, predominînd ionii de clor, calciu şi magneziu.

Ape sărate sau muriatice (cloro-sodice) — conţin peste 1 g/kg clorură de sodiu. Pînă la 15 g/litru sînt ape slab sărate. Peste 15 g/litru sînt ape cloro-sodice concentrate, care vor fi administrate mai mult extern, din cauza concentraţiei mari de clorură de sodiu.

Ape sulfatate — conţin peste 1 g/kg substanţe solide dizolvate ; predomină : anionul SO_4 şi cationul Na (în apele glauberiene), Mg (în apele amare), Ca (în apele gipsoase), Fe (în apele vitriolice).

Ape feruginoase — conţin peste 10 mg/kg fier, combinat sub formă de carbonat, sulfat sau clorură.

Ape arsenicale — conţin cel puţin 0,7 mg/kg arsen sau 1 mg/kg arsenit sau 1,3 mg/kg arseniat.

Ape sulfuroase — conţin cel puţin 1 mg/kg sulf sau hidrogen sulfurat sau trioxid de sulf.

Ape iodate — conţin cel puţin 1 mg/kg iod.

Ape litinoase — conţin cel puţin 1 mg/kg litiu.
Ape radioactive — conţin emanaţii de radiu.

Clasificarea de mai sus se referă la aşa-numitele ape minerale simple. În natură, însă, se găsesc ape minerale în a căror compoziţie intră mai multe substanţe chimice: apa mării sau cea de la Monte Catini, care conţine 30 de elemente.

Caracterizarea şi clasificarea unei ape minerale se fac ţinînd seama de două elemente: ionii predominanţi şi ionii secundari cu efecte farmacodinamice şi terapeutice pronunţate.

În vechile analize de ape minerale, substanţele chimice erau exprimate prin cantitatea de săruri găsite şi dozate.

O asemenea prezentare nu mai corespunde, însă, unei analize ştiinţifice, deoarece se ştie că cea mai mare parte a sărurilor se găsesc în soluţie sub formă de ioni.

Astfel, analizele chimice ale apelor minerale sînt exprimate astăzi în ioni (anioni şi cationi), pentru substanţele care au un grad mai mare de disociere, şi în molecule, pentru substanţele mai greu disociabile şi pentru gaze.

Vom da ca exemplu buletinul de analiză al izvorului principal de la Borsec, analiză executată de Institutul de balneologie din Bucureşti.

Buletin de analiză

Data colectării apei : 12. XI. 1949.
Temperatura apei : 8°.
Temperatura aerului : 1°.

Conţinutul	Conţinutul la 1 kg apă				
	mg	mg echiv. (m. val.)	concentraţie (în %)	mg echiv. (în %)	obs.
Anioni					
Flor (Fl)	0,06	0,032	0,002	0,008	
Clor (Cl)	19,50	0,500	0,785	1,738	
Sulfat (SO_4)	14,00	0,292	0,564	1,920	
Bicarbonat (HCO_3)	1881,70	30,841	75,830	96,334	
		31,665		100,000	
Cationi					
Sodiu (Na)	69,40	3,014	2,790	13,228	
Potasiu (K)	17,40	0,445	0,700	1,376	
Litiu (L)	0,10	0,016	0,004	0,050	
Amoniu (NH_3)	0,40	0,023	0,001	0,072	
Calciu (Ca)	383,90	19,162	15,460	60,568	
Magneziu (Mg)	9,30	7,420	3,620	23,434	
Fier (Fe)	1,23	0,044	0,045	0,138	
Mangan (Mn)	0,22	0,008	0,008	0,026	
Aluminiu Al	3,15	0,351	0,120	1,108	
	2481,38	30,483	100,000	100,000	
Nedisociate şi gaze					
Acid metasilicic	59,10				
Acid boric	5,10				
	2545,50				
Acid carbonic liber	2600,10				
Mineralizare totală	5145,68				

Se vede, deci, că buletinul de analiză trebuie să conţină următoarele: data colectării apei; temperatura apei; temperatura aerului; compoziţia chimică a apei minerale; concluzii.

Cercetînd conţinutul buletinului de analiză, se poate observa că examinarea lui nu este prea simplă.

Trecînd peste aspectele de pură specialitate, ne vom opri asupra interpretării unui asemenea buletin.

Vom constata, astfel, că izvorul principal de la Borsec este o apă atermală carbogazoasă, bicarbonatată, calcică, magneziană, sodică şi, de asemenea, hipotonică, datorită următoarelor considerente:

— are temperatura de 8^0 (atermală);

— conţine 2600,10 mg/litru acid carbonic liber, deci peste 1 g/litru (apă carbogazoasă);

— conţine 1881,70 mg/litru bicarbonaţi (apă bicarbonatată);

— conţine (exprimat în mg/litru): calciu 389,90; magneziu 9,30; sodiu 69,40 (apă calcică, magneziană şi sodică);

— are o mineralizare totală de 5 g‰ (apă minerală hipotonică).

Deoarece transcrierea analizei necesită mult timp şi spaţiu, precum şi pentru a avea o orientare rapidă, au fost sugerate mai multe metode de exprimare schematică a buletinului de analiză.

Una dintre cele mai practice este formula propusă de Kurlow: la numărătorul unei fracţii se trec anionii, în ordine descrescîndă, în funcţie de cantitatea procentuală în care se află.

La numitor, în aceeaşi ordine descrescîndă, se notează cationii.

Înaintea fracţiei se pune litera M, însoţită de cifra care indică, exprimată în grame, mineralizarea totală; înaintea literei M, se trec, tot în grame, substanţele cu o puternică acţiune farmacologică, precum şi gazele care intră în compoziţia apei minerale analizate.

După fracţie, se notează temperatura izvorului şi, uneori, debitul de apă (într-o oră sau în 24 de ore).

Această formulă poate fi uşor transcrisă pe eticheta unei sticle cu apă minerală.

Astfel, prin formula Kurlow, apa de la izvorul principal Borsec se exprimă:

$$CO_2\ 2{,}6\ M\ 5{,}14\ \frac{HCO_3\ 97}{Ca\ 60\ Mg\ 23\ Na\ 13}\ t\ 8^0$$

şi se citeşte cum am arătat mai sus: apă carbogoazoasă (2,6), cu o mineralizare totală de 5,14 (deci hipotonică), bicarbonatată (97), calcică (60), sodică (13) şi atermală (cu o temperatură de 8^0).

Un alt exemplu: „Horia“, de la Herculane, este o apă sulfuroasă, hipotonică, cloro-sodică, calcică, termală, transpusă astfel în formula Kurlow:

$$H_2S\ 0{,}036\ M\ 6{,}5\ \frac{Cl\ 97}{Na\ 58\ Ca\ 39}\ t\ 50^0$$

Şi, în sfîrşit, Izvorul nr. 8, Slănicul Moldovei, este o apă carbogazoasă,

sulfuroasă, hipertonică, cloro-bicarbonatată, sodică, avînd, după Kurlow, formula :

$$CO_2\ 1,6\ H_2S\ 0,002\ M\ 15\ \frac{HCO\ 33\ Cl\ 66}{Na\ 93}$$

În concluzie, formula Kurlow permite exprimarea buletinului de analiză al unei ape minerale într-o formă mult simplificată, clară şi precisă.

Articol intrat în redacţie în mai 1956.

ФОРМУЛА КУРЛОВА И ТОЛКОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД

Г.Чизмэрегку

LA FORMULE KURLOW ET L'INTERPRÉTATION DE L'ANALYSE CHIMIQUE DE L'EAU MINÉRALE

Gh. Cismărescu

KURLOW'S FORMULA AND THE INTERPRETATION OF THE CHEMICAL ANALYSIS OF MINERAL WATER

Gh. Cismărescu

DIE *KURLOW*SCHE FORMEL UND DIE BEURTEILUNG DER CHEMISCHEN MINERALWASSERANALYSE

Gh. Cismărescu

---

*Malaxor pentru prepararea unor forme farmaceutice**

Farm. Al. Pastia, mecanic-şef R. Schultz, Solca

Amestecarea şi malaxarea diferitelor substanţe — lichide, solide, vîscoase etc. — sînt operaţii frecvent folosite în farmacie, în scopul preparării formelor farmaceutice curente, ca : pulberi compuse, unguente, supozitoare, globule etc.

Prescrierea din ce în ce mai des a acestor forme farmaceutice (avînd în compoziţia lor antibiotice sau alte substanţe) şi a căror preparare necesită o anumită tehnică : asepsie riguroasă, omogenizare perfectă, face ca

* Redacţia apreciază iniţiativa autorilor de a realiza malaxorul descris, care contribuie la mecanizarea unor procese tehnice farmaceutice.

Dat fiind numărul limitat de substanţe medicamentoase la care poate fi folosit procedeul de topire a excipientului, considerăm că acest malaxor îşi găseşte mai curînd întrebuinţarea la mestecarea pulberilor şi mai ales a preparatelor moi, cum sînt unguentele.

Pentru stabilirea unor concluzii cît mai verificate, redacţia crede utilă experimentarea pe scară mai largă a procedeului imaginat de autori, sub îndrumarea Direcţiei generale farmaceutice şi a Institutului de cercetări farmaceutice.

aparatura pe care o are la dispoziție farmacistul recepturist să nu mai fie corespunzătoare.

Este știut că în prezent, în practica farmaceutică, supozitoarele și globulele se prepară în două moduri: la rece sau la cald.

Prepararea la rece necesită șase operații, și anume: raderea untului de cacao, triturarea și încorporarea substanței active, obținerea unei mase omogene, formarea magdaleonului cu mîna, divizarea magdaleonului și, în sfîrșit, obținerea formei definitive (globul sau supozitor), prin modelare manuală.

Ustensilele folosite în acest caz sînt: mojar, pistil, răzătoare, hîrtie de filtru, lamă de divizat, spatulă și un recipient pentru dizolvarea principiului activ.

Dezavantajele prezentate de această metodă sînt bine cunoscute. Astfel, dispersarea principiului activ nu este realizată perfect uniform, se înregistrează diferențe în greutatea și forma globulelor sau supozitoarelor și pierdere de substanță în timpul lucrului, iar, datorită operației manuale, ele au uneori un aspect pătat.

Totodată, lipsa unei omogenizări perfecte determină ca masa să fie sfărîmicioasă; la aceasta se adaugă inconvenientul ivit în timpul verii, cînd masa se topește în mîini și devine semilichidă, în timp ce iarna, se formează cu greutate, fiind, de cele mai multe ori, sfărîmicioasă.

Firește că în asemenea condiții de lucru nu se poate pune problema utilizării acestui procedeu la efectuarea globulelor sau a supozitoarelor cu antibiotice, care, desigur, ar fi lipsite de o valoare terapeutică certă.

Prepararea la cald necesită patru operații, și anume: încălzirea excipientului pe foc slab, pînă la topire; amestecarea manuală în tot timpul operației, încorporarea substanței active, pregătirea și umplerea formelor.

În ce privește ustensilele folosite, acestea sînt: patentulă de porțelan sau de fier smălțuit, spatulă pentru amestecat, sursă de foc slab, matrițele respective.

Și acest procedeu prezintă o serie de dezavantaje: imperfecta omogenizare a preparatului, principiul activ rămînînd, de cele mai multe ori, dispersat neuniform, separarea la introducerea în forme și prin răcire a substanței de încorporat, în cazul în care aceasta trebuie dizolvată în apă, risipă de material, datorită prelingerii masei pe marginea vasului și, în sfîrșit, greutate în manipulare, mai ales în timpul operațiilor de amestecare și de turnare în forme.

În ce privește realizarea mediului aseptic strict necesar, în special în cazul efectuării formelor farmaceutice cu antibiotice, metoda nu este corespunzătoare, deoarece se lucrează cu vase descoperite, folosindu-se o spatulă care nu este ținută totdeauna în condiții adecvate, iar substanța este atinsă uneori cu mîna.

Așadar, amestecarea în mojar și malaxarea manuală nemaifiind în concordanță cu cerințele actuale ale tehnicii farmaceutice, ne-am propus să imaginăm și să realizăm un aparat închis pentru amestecare și malaxare.

Descrierea aparatului

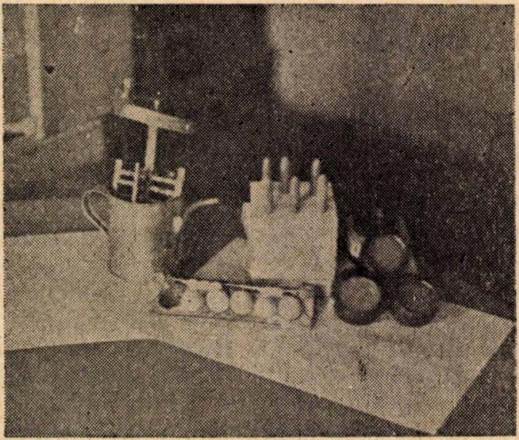
Aparatul propus de noi se compune din două părți:

— un vas cilindric, în formă de ceainic, cu capac;

— un sistem de palete, care se introduce în acest vas și care este acționat manual, dîndu-i-se o mișcare de rotație; paletele au o anumită în-

clinație, iar marginea care se freacă de pereții vasului este mai lată și aproape etanșă.

Aparatul poate fi construit din sticlă, material plastic, tablă galvanizată etc.



Funcționarea aparatului

Prin mișcarea rotatorie a paletelor se nasc două forțe: una radială, care face ca substanța să circule uniform de-a lungul axelor, și una centrifugă, care provoacă proiectarea substanței pe marginea cilindrului.

Ca urmare a forței centrifuge rezultate, lichidul cu densitate diferită suferă o dispersie; porțiunea cu densitate mai mare (cristale etc.) este proiectată pe pereții vasului, în timp ce paletele, care au o suprafață destul de mare și etanșeitate cu pereții vasului, produc egalarea particulelor cu densități diferite, ajungîndu-se astfel la preparate perfect omogene.

În cazul preparatelor care necesită condiții aseptice de lucru, aparatul se sterilizează prin fierbere cu apă, timp de 30 de minute, fie înainte, fie chiar împreună cu excipientul, după care este lăsat să se răcească. În apropierea timpului de solidificare a excipientului (25—26°) se adaugă antibioticul; apoi, întreaga masă — fluidă încă — se toarnă în forme sterilizate în prealabil și unse cu ulei de parafină steril.

Acest aparat este simplu, ușor de confecționat și de manipulat, ieftin, aducînd un real folos în munca farmacistului la receptură, prin avantajele pe care le prezintă:

— permite obținerea cu ușurință a unei asepsii a mediului de lucru și a materialului prelucrat;

— asigură menținerea acestei asepsii pe tot timpul operațiilor;

— reduce la minimum ustensilele folosite, care se rezumă la aparatul descris, sursa de căldură, forma respectivă pentru globule sau supozitoare;

— necesită o manipulare comodă, plăcută și care dă posibilitatea unei amestecări continue, chiar în momentul introducerii masei în aceste forme, precum și o sursă de căldură ieftină și la îndemînă (lampă de spirt);

— se obţine omogenizarea perfectă între lichide şi semisolide sau solide, datorită forţei centrifuge, care produce dispersarea fină a substanţei active ;

— se menţine în tot timpul operaţiilor o curăţenie desăvîrşită ;

— se realizează formele farmaceutice respective, fără nici un fel de pierdere de substanţe, cu condiţia utilizării unei cantităţi exacte de ingrediente (substanţe active şi excipient).

În afara avantajelor enunţate, metoda preconizată de noi reduce timpul de preparare al acestor forme farmaceutice.

Astfel, în timp ce prin procedeul la rece efectuarea a 12 supozitoare necesită 32 de minute, iar prin metoda la cald, 14 minute, timpul de preparare înregistrat în cazul aplicării metodei noastre este de numai 6 minute.[1]

Totodată, dacă se întrebuinţează cantităţi corecte de excipient, curăţirea aparatului se face cu uşurinţă : interiorul cilindrului se şterge cu o cîrpă curată (este preferabil ca cilindrul să fie încălzit în prealabil). Tot astfel, se şterge separat fiecare paletă, aceste operaţii necesitînd cca. 3 minute.

Date fiind avantajele oferite de acest aparat, credem că el poate fi fabricat în serie şi de dimensiuni diferite, introducîndu-se în toate farmaciile rurale şi urbane. Prin aceasta se va aduce o contribuţie la mecanizarea proceselor tehnice-farmaceutice, obiectiv permanent urmărit, atît de forurile de conducere, cît şi de toţi farmaciştii practicieni.

Articol intrat în redacţie în septembrie 1956.

РЕЗЮМЕ

АППАРАТ ДЛЯ СМЕШИВАНИЯ ПРИ ПРИГОТОВЛЕНИИ НЕКОТОРЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ФОРМ

А.Пастиа, Р.Шульц

В статье описывается аппарат, изобретенный и построенный авторами, с помощью которого могут быть приготовлены фармацевтические формы, требующие тщательного размешивания и равномерного распределения ингредиентов в условиях, намного превосходящих условия ручной работы.

RÉSUMÉ

MALAXEUR SERVANT À LA PRÉPARATION DE QUELQUES FORMES PHARMACEUTIQUES

A. Pastia, R. Schultz

On décrit un appareil imaginé et construit par les auteurs, avec lequel on peut réaliser la préparation des formes pharmaceutiques, nécessitant le mélange et la dispersion homogène des ingrédients, dans des conditions de beaucoup supérieures à celles réalisées manuellement.

---

[1] Precizăm că, din motive tehnice, timpul de executare a supozitoarelor prin metoda propusă de noi a fost cronometrat numai în farmacia noastră, nefiind omologat într-un centru universitar.

SUMMARY

A HOMOGENIZER FOR THE PREPARATION OF CERTAIN PHARMACEUTICAL FORMS

A. Pastia, R. Schultz

This paper describes a device conceived and constructed by the authors, by means of which the preparation of pharmaceutical forms requiring homogenous mixing and dispersing of the ingredients may be effected under greatly improved conditions as compared to those obtaining in manual operations.

ZUSAMMENFASSUNG

MISCHVORRICHTUNG ZUR HERSTELLUNG EINIGER PHARMAZEUTISCHER PRÄPARATE

A. Pastia, R. Schultz

Es wird ein von den Verfassern entworfener und konstruierter Apparat beschrieben, mittels dessen man diejenigen pharmazeutischen Präparate herstellen kann, welche eine gute Durchmischung der Ingredienzien beanspruchen. Mit Hilfe dieses Apparates werden bedeutend bessere Ergebnisse als mit Hilfe der manuellen Durchmischung erzielt.

Pentru o cît mai judicioasă utilizare a cadrelor farmaceutice *

Farm. D. Tudoran,
şeful Secţiei studii şi organizare farmaceutică
din Institutul de cercetări farmaceutice, Bucureşti

O dată cu întărirea conţinutului social al medicamentului şi farmaciei se pune în mod legitim problema concordării scopului urmărit de activitatea farmaceutică cu pregătirea şi munca desfăşurată de cadrele farmaceutice.

În ţara noastră, farmacia este astăzi o unitate sanitară încadrată integral în acţiunea de ocrotire a sănătăţii publice. Din punct de vedere organizatoric şi funcţional, ea prezintă şi o latură economică ce nu poate fi despărţită, într-un stat de tip socialist, de noţiunea de gospodărie chibzuită.

Principala sarcină a farmaciei este de a pune la îndemîna oamenilor medicamentele necesare prevenirii îmbolnăvirii şi întreţinerii sănătăţii lor.

De justa conservare şi manipulare a medicamentelor, precum şi de calitatea acestora, răspunde farmacistul. Acestui cadru tehnic, specializat în problemele farmaciei, îi revine sarcina de a cunoaşte medicamentele, sub toate aspectele : proprietăţi şi caracteristici, acţiunea lor, precum şi diferitele posibilităţi de asociere, în scopul obţinerii unor acţiuni terapeutice îmbunătăţite.

Manipularea medicamentului impune, în acelaşi timp, cunoaşterea tuturor proprietăţilor lui şi pregătirea necesară pentru efectuarea analizei lor fizico-chimice, difuzarea unui medicament de bună calitate fiind cea mai importantă sarcină a farmaciei de tip socialist.

Acest conţinut ştiinţific complex al activităţii desfăşurate în farmacie explică de ce prepararea medicamentului nu reprezintă o simplă executare a formei farmaceutice prescrise de medic, ci constituie un permanent prilej pentru farmacist de a soluţiona, conştiincios şi competent, toate dificultăţile întîmpinate în condiţiile de asociere a diferitelor substanţe medicamentoase.

Farmacistul este astăzi cadrul tehnic a cărui pregătire de specialitate şi cultură generală, asimilate atît în timpul facultăţii, cît şi prin învăţămîntul suprauniversitar şi studiu individual, reprezintă suportul ştiinţific al muncii lui practice. El este sau trebuie să fie omul de ştiinţă care, lucrînd în domeniul medicamentului, este dator să cunoască întreaga gamă de medicamente manipulate, acţiunea şi valoarea lor terapeutică, indicaţiile şi contraindicaţiile acestora.

În acest sens, farmacistul trebuie să-şi întregească şi să-şi împrospăteze cunoştinţele multilaterale, încît să fie în măsură a furniza medicilor, cu com-

* Colegiul de redacţie crede că este necesar ca problemele ridicate în acest articol să fie larg dezbătute de întreg sectorul farmaceutic. În acest scop, cadrele care activează în sectorul nostru sînt solicitate să-şi trimită observaţiile lor pe adresa redacţiei.

petința unui specialist a cărui opinie este bine documentată, indicațiile necesare despre medicamentele aflate în farmacie.

În aceeași măsură, farmacistul este chemat să asigure cele mai bune condiții de organizare a muncii în farmacie, preocupările sale trebuind, în fond, să fie îndreptate spre însușirea, cu deplină competință tehnico-științifică, a tuturor problemelor sectorului farmaceutic.

Astăzi, spre deosebire de trecut, se constată o accentuată frămîntare în legătură cu problema medicamentului și a farmaciei, atît conducătorii, cît și cadrele farmaceutice din sector orientîndu-și preocupările pentru cîștigarea locului de răspundere pe care această problemă trebuie să o ocupe în acțiunea de ocrotire a sănătății publice.

Se poate spune că profesia noastră trece prin perioada hotărîtoare a luării măsurilor care vor aduce farmaciei consolidarea bazei ei științifice, iar cadrelor farmaceutice, satisfacția profesională pentru care muncesc și luptă.

Din discuțiile purtate în jurul acestor probleme nu putea să lipsească, desigur, dezbaterea largă asupra poziției cadrului mediu farmaceutic (ajutorul de farmacist și tehnicianul farmaceutic).

În această privință se întîlnesc păreri contradictorii, și anume, una care susține că în ultima vreme se dă mai multă atenție pregătirii numerice a cadrelor medii decît farmaciștilor, ceea ce atrage după sine scăderea tehnicității în farmacie, și alta, care recunoaște rolul acestor cadre medii în degajarea farmacistului de preocupările lipsite de conținut științific (vînzare manuală, taxarea specialităților, o mare parte din defectură), operații care în prezent îi absorb nenumărate ore de muncă.

Problema perspectivei cadrelor medii farmaceutice fiind destul de sensibilă și provocînd multe divergențe, am considerat util s-o supunem discuției terenului, prin paginile revistei noastre.

În general, ajutorul de farmacist este un cadru mediu cu practică îndelungată în farmacie, avînd la baza pregătirii sale teoretice, fie elevatul de altădată în farmacie — cu sau fără examenul de validare —, fie unul sau mai mulți ani de facultate. De cele mai multe ori, ajutorul de farmacist este cu totul identificat cu munca din farmacie, el efectuează elaborări și prepară rețete magistrale întocmai ca și farmacistul licențiat, activitatea lui practică fiind deci greu de diferențiat de aceea a farmacistului.

Majoritatea acestor cadre ridică insistent problema continuării studiilor universitare, prin cursul fără frecvență, pentru a deveni farmaciști.

Această categorie de cadre medii farmaceutice este staționară ca număr.

Separat de aceștia, școlile tehnice farmaceutice (cu o durată de școlarizare de 3 ani, ultimul fiind anul de practică), înființate cu cîțiva ani în urmă, pregătesc cadre medii, care primesc, după absolvire, titulatura de tehnician farmaceutic.

Urmărind activitatea desfășurată în farmacii de aceste cadre medii, se constată că pregătirea lor teoretică, completată la unii din ei cu o bogată experiență, îi determină să fie atrași mai mult spre prepararea rețetelor magistrale, manifestînd o oarecare nemulțumire în cazul cînd li se cere efectuarea unei munci auxiliare în farmacie. Datorită aglomerării și multiplelor preocupări pe care le au, farmaciștii se declară în general de acord cu această tedință a cadrelor medii.

Realitatea este că nu se poate neglija aportul serios pe care îl aduc aceștia în asigurarea unei bune deserviri cu medicamente a bolnavilor și a publicului consumator.

In fapt, însă, se întîmplă următorul lucru : în timp ce tehnicianul farmaceutic tinde să aibă preocupări tehnice similare cu cele ale farmacistului, acesta, în loc să-şi îndrepte activitatea sa numai spre latura pur tehnică a profesiei, spre problemele de organizare a muncii în farmacie şi continua sa documentare, se lasă antrenat de aspectele practice ale muncii, care în mod normal revin cadrului mediu.

Faţă de asemenea constatări oarecum generale, se poate trage concluzia că tehnicianul farmaceutic este un element foarte util farmaciei, dar el trebuie — după părerea noastră — altfel folosit, cu atît mai mult cu cît întreaga răspundere a medicamentului nu poate să revină decît farmacistului, care are pregătirea de bază necesară.

Se ştie că, în prezent, numărul farmaciştilor este nesatisfăcător faţă de nevoile reale ale sectorului farmaceutic. In acelaşi timp, însă, se ştie că o mare parte dintre farmacişti sînt ocupaţi tot timpul cu vînzarea manuală, taxarea reţetelor, diferite lucrări administrative, probleme de aprovizionare şi de sortare a medicamentului etc. Nu ar fi oare mai indicat ca, supravegheate de farmacist, asemenea munci (care trebuie rezolvate operativ şi sînt indispensabile în activitatea farmaciei) să fie îndeplinite de cadrele medii farmaceutice ?

Credem că, sub îndrumarea farmacistului, cadrul mediu farmaceutic poate să facă faţă foarte bine vînzării manuale, cu excepţia manipulării medicamentelor toxice şi eroice, care, bineînţeles, rămîn în continuare sub directa responsabilitate a farmacistului.

Preocuparea pentru aprovizionarea cu medicamente şi diferite alte materiale, activitate care în prezent răpeşte atît timp farmacistului, ar putea, de asemenea, să revină tehnicianului farmaceutic.

Se poate pune chiar problema preluării de către cadrele medii a sarcinii de taxare a reţetelor, în special a acelora care conţin specialităţi.

Răspunsul că taxarea reţetei nu este numai un simplu calcul, dar că, în acelaşi timp, farmacistul controlează dacă dispune de toate ingredientele prescrise sau nu, dacă este sau nu respectată doza maximă, dacă este cazul unei incompatibilităţi etc., corespunde, desigur, unei situaţii reale. Dar nu este mai puţin adevărat că unele probleme mai simple privind condiţiile de prezentare a reţetei, existenţa în farmacie a ingredientelor respective etc., pot fi bine cunoscute şi de tehnicianul farmaceutic.

In ceea ce priveşte analiza reţetei din punctul de vedere al respectării dozelor maxime şi a determinării unor incompatibilităţi, aceasta este realizată oricum de farmacistul care o execută, ca şi eventualele nelămuriri care sînt clarificate ulterior între farmacist şi medic, chiar dacă prescripţia a fost taxată de tehnicianul farmaceutic.

Nu este lipsit de interes să arătăm că în Republica Cehoslovacă, prin Hotărîrea guvernamentală din 11 septembrie 1951, se stabileşte, referitor la personalul mediu din farmacie, că „acesta poate să execute, în cadrul farmaciilor unde activează, pe lîngă atribuţiile sale ca atare, şi calculul reţetelor, lucrări de contabilitate, precum şi munca administrativă".

Există încă un compartiment larg unde tehnicianul farmaceutic poate fi foarte util, şi anume punctele farmaceutice de tip superior. Se ştie că aceste puncte sînt astăzi conduse de personal mediu sanitar. Deşi ele aduc servicii serioase ocrotirii sănătăţii în mediul rural, prin punerea la îndemîna bolnavilor a medicamentelor gata condiţionate şi de uz curent, este tot atît de adevărat că o bună parte din timpul pe care cadrele medii sanitare îl folo-

sesc pentru deservirea punctului farmaceutic este cheltuit în detrimentul desfăşurării acţiunilor sanitare din teritoriul respectiv.

Credem că tehnicianul farmaceutic este singurul indicat să contribuie la rezolvarea definitivă a acestei situaţii, deoarece pregătirea sa îi permite să se consacre în întregime activităţii punctelor farmaceutice.

Acest fapt va influenţa în bine, nu numai aspectul sanitar, dar şi cel economic al punctelor de tip superior, care s-au dovedit în numeroase cazuri, tot atît de rentabile ca şi farmaciile din mediul rural.

Totodată, printr-o judicioasă coordonare şi organizare a muncii acestor puncte farmaceutice şi pe baza unor realităţi verificate, se va putea cunoaşte din timp care dintre punctele farmaceutice de tip superior îşi justifică transformarea lor în farmacie.

Folosirea, în această activitate, a tehnicienilor farmaceutici va permite, şi desfiinţarea treptată a punctelor farmaceutice din cooperativele rurale, şi transformarea lor, acolo unde este cazul, în puncte farmaceutice de tip superior.

Iată, deci, cîteva posibilităţi de utilizare eficientă a tehnicienilor farmaceutici, dîndu-le astfel posibilitatea să participe activ la întărirea conţinutului tehnic şi sanitar al sectorului farmaceutic.

Aportul pe care ei l-ar putea aduce în activitatea farmaciei ar permite concentrarea atenţiei farmacistului în jurul problemelor tehnice şi organizatorice, iar actuala lipsă numerică de cadre farmaceutice ar putea, paralel cu ridicarea continuă a tehnicizării muncii de specialitate, să fie simţitor ameliorată.

Pentru a crea un asemenea cadru mediu farmaceutic, care să poată răspunde sarcinilor propuse, credem că este necesară şi revizuirea programei analitice a Şcolii tehnice farmaceutice.

Se impune, deci, ca la alcătuirea acestei programe să se aibă în vedere, în special, viitoarea activitate a cadrelor medii farmaceutice, considerînd astfel că va fi suficient să existe numai 2 ani de şcoală, în care să se includă 6 luni de practică.

In aceste condiţii, pregătirea tehnicianului farmaceutic s-ar face concomitent cu consolidarea învăţămîntului farmaceutic superior.

Părerile enunţate reprezintă un anumit punct de vedere în legătură cu poziţia cadrelor medii farmaceutice în exercitarea activităţii farmaceutice şi cu asigurarea — prin această precizare — a unor condiţii normale de muncă tehnică pentru farmacişti. Totodată, credem că prin realizarea acestui punct de vedere s-ar obţine corelarea dintre pregătirea universitară a farmaciştilor şi munca lor practică.

După informaţiile noastre, asemenea probleme nu se pun numai la noi, ci şi în celelalte ţări de democraţie populară, unde se poartă discuţii vii pe marginea îmbunătăţirii conţinutului muncii în farmacie, a rolului farmacistului în conservarea şi prepararea medicamentelor, pregătirea şi perfecţionarea lui suprauniversitară, profilul cadrelor medii etc.

In cadrul dezbaterii largi care a avut loc prin revista de farmacie din Republica Cehoslovacă au fost emise păreri — unele controversate — în care aceste preocupări ocupă primul plan.

Astfel, farmacistul Antonin Balek din Ledeci consideră funcţia persoanei care eliberează medicamentele atît de importantă şi de mare răspundere (observaţie referindu-se la medicamentul preparat în farmacie), încît propune ca această atribuţie să fie încredinţată exclusiv farmaciştilor. Farmacistul Anton Posch din Bratislava consideră că laboranţii cu o înaltă cali-

ficare (tehnicienii farmaceutici) sînt în măsură să execute operația eliberării medicamentelor curente și să colaboreze la lucrări de aprovizionare cu medicamente, cu condiția ca ei să fie dotați cu un înalt simț de răspundere pentru asemenea operații, iar doctorul în farmacie Jaroslav Detak recunoaște că, la ora actuală, încărcarea farmaciștilor cu diferite sarcini de ordin administrativ se resimte foarte mult, impunîndu-se soluționarea de urgență a acestei probleme, prin transferarea sarcinilor administrative unei alte categorii de salariați. Se consideră, de asemenea, că farmaciștii își risipesc cea mai mare parte a timpului lor atît de prețios, astfel că nu se mai pot ocupa de interesele de ordin pur tehnic, de îmbunătățirea activității din cadrul farmaciei etc.

Părerile enunțate de noi nu vor satisface, probabil, punctul de vedere al acelora care apreciază că sînt pregătite prea multe cadre medii farmaceutice și nici pe acela al susținătorilor tezei că un cadru mediu cu practică poate oricînd înlocui un farmacist.

Considerăm că, pentru progresul profesiei noastre și pentru garantarea calității medicamentului, este bine să ne precizăm poziția.

Fără a subestima sub nici o formă munca valoroasă depusă în farmacie de cadrele medii, credem că este foarte util ca această problemă să fie discutată, în scopul definitivării concepției care trebuie să stea în viitor la baza pregătirii cadrelor farmaceutice.

Fără existența unei astfel de concepții, se va ajunge la pregătirea unor cadre farmaceutice superioare și medii care nu vor fi puse în condiții corespunzătoare de muncă și a căror conduită și responsabilitate față de medicament vor fi tot mai neprecise.

În complexul măsurilor de ameliorare a condițiilor de muncă create personalului farmaceutic și de confirmare a responsabilității farmacistului în domeniul medicamentului, unul din elementele de bază îl constituie alcătuirea unui plan de școlarizare și de pregătire a cadrelor farmaceutice cît mai apropiat de realități și de atingerea obiectivului care urmărește întărirea conținutului științific al profesiei farmaceutice.

Articol intrat în redacție în decembrie 1956.

ЗА БОЛЕЕ ПРАВИЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АПТЕЧНЫХ КАДРОВ

Д. Тудоран

AFIN D'UTILISER AUSSI RATIONELLEMENT QUE POSSIBLE LES CADRES PHARMACEUTIQUES

D. Tudoran

SUGGESTIONS FOR A JUDICIOUS EMPLOYMENT OF THE PHARMACEUTICAL STAFF

D. Tudoran

FÜR DIE BESTMÖGLICHSTE VERWENDUNG PHARMAZEUTISCHER KADER

D. Tudoran

Substanțe medicamentoase cu acțiune anticoagulantă

Farm. dr. N. Radu

Utilizarea pe scară largă a medicamentelor moderne nu este lipsită uneori de riscuri destul de serioase. Într-adevăr, rareori se întîmplă ca acțiunea principală a unui medicament să nu fie însoțită de acțiuni secundare nocive pentru organism. Se întîmplă, de asemenea, ca rezultatul obținut să depășească în intensitate efectul urmărit; acesta este și cazul substanțelor cu acțiune anticoagulantă, a căror posologie este delicată.

Așadar, o cunoaștere cît mai amănunțită a problemei anticoagulantelor întrebuințate astăzi reprezintă o necesitate, atît pentru medic, care le prescrie, cît și pentru farmacist, care elaborează și mînuiește aceste mijloace terapeutice.

Substanțele cu acțiune anticoagulantă sînt cele care prelungesc timpul de coagulare al sîngelui. Menținerea sîngelui organismelor intacte în limita normală a timpului de coagulare depinde de echilibrul dintre coagulanții și anticoagulanții naturali ai sistemului. Acțiunea anticoagulantă a unor substanțe este utilizată clinic ori de cîte ori există pericolul ruperii acestui echilibru și al apariției unui tromb venos. Formarea trombului venos poate fi considerată ca o măsură de apărare a organismului împotriva unei hemoragii excesive, însă prezența lui în interiorul vaselor sanguine constituie un pericol serios pentru circulația normală și, implicit, pentru toate organele vitale care depind de substanțele metabolice vehiculate de lichidul circulator. Trombul venos, rezultat al unui proces biochimic dintre cele mai complexe, poate fi datorit:

— lezării peretelui venos (afectînd îndeosebi endoteliul), alterare însoțită de o inflamație locală care duce la o coagulare a sîngelui în acea regiune;

— unei anomalii a circulației;

— măririi coagulabilității sîngelui, cu sedimentare de plachete sanguine pe tunica internă, în jurul cărora se formează apoi trombul.

Trombul inițial, alcătuit dintr-un aglutinat de trombocite, este înconjurat apoi de adevăratul cheag de sînge, constituit îndeosebi din fibrină.

Formarea fibrinei poate fi schematizată astfel:

Prin dezintegrarea unor trombocite se pune în libertate o substanță de natură proteică — trombokinaza — care, în prezența ionilor de calciu, transformă protrombina elaborată la nivelul ficatului în trombină. Primele mici formațiuni de trombină sînt inactivate de antitrombină, o antienzimă naturală a plasmei. Cu cît sînt însă dezintegrate mai multe

trombocite, cu atît este eliberată mai multă trombokinază, care, în prezența ionilor de calciu, convertește protrombina în trombină și aceasta transformă fibrinogenul (proteină solubilă) în fibrină insolubilă. Procesul acesta de coagulare, în mare, poate fi redat prin următoarele două ecuații :

a) protrombină + trombokinază + ioni de calciu = trombină ;

b) trombină + fibrinogen = fibrină.

Acțiunea de transformare a fibrinogenului în fibrină este catalizată de globulinele din ser. Fibrina coagulată înglobează multe trombocite, leucocite și eritrocite, așa că, în curînd, trombul format jenează, sau chiar blochează, curentul sanguin pe traiectul vasului respectiv.

Anticoagulanții naturali și sintetici pot interveni în diversele faze ale procesului biochimic descris.

Astfel, heparina (factor anticoagulant natural), în prezența unui cofactor din plasmă (complementul heparinei), previne transformarea protrombinei în trombină, făcînd, deci, imposibilă reacția biochimică de transformare a fibrinogenului în fibrină. Este cert că heparina inhibă acțiunea activantă a trombokinazei, între acestea existînd un antagonism mutual care urmează legea acțiunii maselor. Cît privește dicumarolul, prototipul anticoagulanților de sinteză, modul lui de acțiune este deosebit de cel al heparinei, el împiedicînd sinteza protrombinei la nivelul ficatului. Această părere este confirmată de faptul că dicumarolul combate acțiunea coagulantă a naftochinonelor, care catalizează formarea protrombinei în ficat.

Pentru exemplificarea procesului de coagulare al sîngelui și a intervenției diverșilor factori coagulanți în acest proces, dăm schema următoare :

Trombocite
(plachete)
↓
Trombokinază + *Protrombină*
| în prezența Ca^{++}
| și a altor acceleratori
↓ catalitici
Trombină
catalizează
conversia fibrinogenului solubil
↓
Fibrină insolubilă
| înglobează
| trombocite,
| leucocite și
| eritrocite
↓
Tromb

ANTICOAGULANȚII INTRAVASCULARI

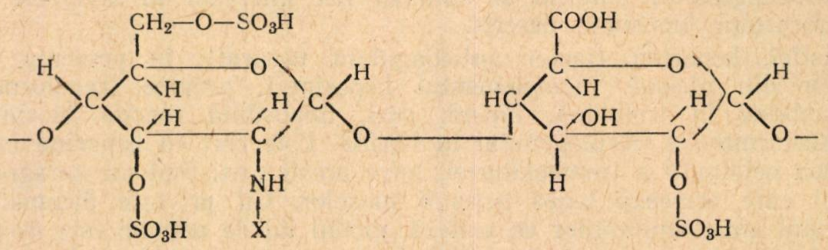
În vederea scăderii facultății de coagulare a sîngelui se recurge în clinică la anticoagulanți. După cum am menționat, aceștia pot fi naturali (cel mai important fiind heparina) sau de sinteză (al căror prototip este dicumarolul).

Heparina a fost descoperită de McLean cu prilejul încercărilor sale de a purifica fosfatidele din plachetele sanguine. Din 1937, proprietățile anticoagulante ale heparinei au fost folosite în medicină.

Heparina este elaborată de numeroase celule, dar organele care constituie sursa cea mai importantă pentru obținerea acestui anticoagulant sînt plămînii, ficatul și rinichii, unde ea se găsește în proporție mai mare.

Pentru a se obține heparina, plămînii de bovine sînt spălați, uscați și pulverizați și apoi supuși extracției, cu o soluție de clorură de sodiu 1%. Din lichidul de extracție, prin precipitare cu acetonă, se separă heparina.

Din punct de vedere chimic, heparina este un ester polisulfuric al mucoitinei, avînd, după Riggs, următoarea structură:



Heparina se comportă ca un acid tare, formînd săruri solubile cu metalele și cu substanțele proteice. În terapeutică, ea este întrebuințată sub formă de sare de sodiu, care se prezintă ca o pulbere albă, higroscopică, practic lipsită de miros. Activitatea anticoagulantă este exprimată în unități, 1 mg substanță corespunzînd la 100 unități U.S.P.

Produsul comercial este de obicei sub formă de fiole a 10 ml. conținînd 10 000 u. heparin-sodiu în soluție apoasă.

Heparina fiind inactivă pe cale bucală, se administrează obișnuit pe cale intravenoasă.

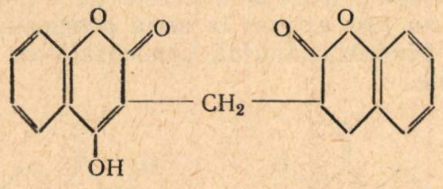
Heparina prelungește timpul de coagulare al sîngelui, însă nu influențează timpul protrombinic. Acțiunea ei pare să se bazeze pe inhibarea proteolizei, părere confirmată de faptul că *in vitro* face ca digestia cazeinei să fie inhibată de tripsină. Heparina previne, deci, acțiunea trombokinazei, făcînd imposibilă formarea trombinei, ceea ce are ca urmare întîrzierea coagulării sanguine. Efectul său se manifestă imediat și durează aproximativ 2 ore.

Utilizarea clinică a heparinei prezintă mai multe inconveniente, dintre care cel mai mare este scurta durată a eficacității ei, ceea ce impune injectarea la intervale relativ dese sau administrarea sub forma instilațiilor intravenoase continue. De aceea, administrarea heparinei este recomandată mai ales cînd se urmărește o diminuare imediată a timpului de coagulare al sîngelui și cînd nu este posibilă intervenția prin alte mijloace.

Dicumarolul. Efectul de scurtă durată al heparinei a determinat cercetătorii să întreprindă studii pentru obținerea unor substanțe anticoagulante cu acțiune prelungită.

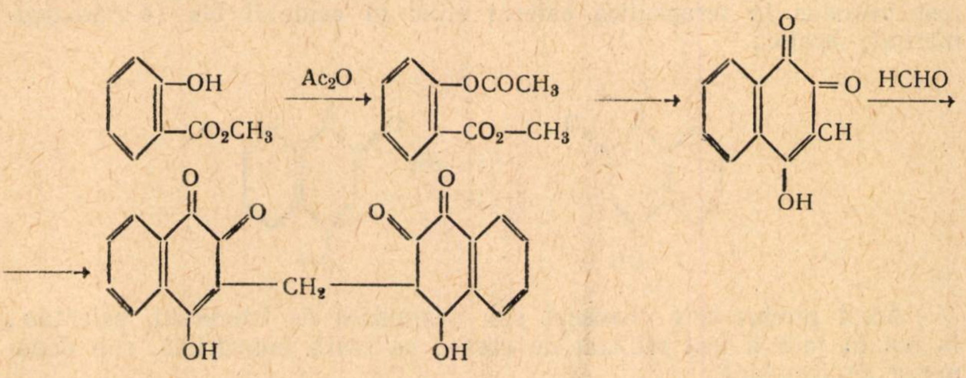
În timpul celui de-al doilea război mondial, animalele dintr-o regiune a Americii de Nord fiind hrănite cu fîn și lucernă mucegăită, au prezentat după cîtva timp simptome serioase de îmbolnăvire, care au mers pînă la hemoragii fatale.

In urma cercetărilor întreprinse, Link şi colaboratorii au reuşit să izoleze (1941) din fînul mucegăit o substanţă identificată ca fiind 3 - 3' metilen-bis (4-hidroxicumarin), denumită pe scurt dicumarin sau dicumarol:



Această substanţă se găseşte în numeroase plante, în special în *Mellilotus officinalis* (în U.R.S.S. ea a şi fost denumită melitoxină).

Dicumarolul se obţine sintetic din salicilat de metil, trecînd prin acetil-metil salicilat, apoi 4-hidroxicumarină, care se condensează prin intermediul aldehidei formice.



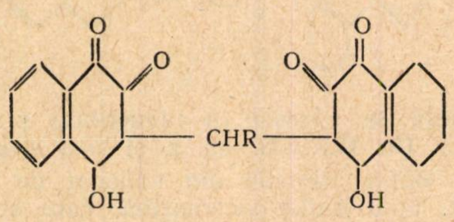
Dicumarolul se prezintă ca o pulbere de culoare albă sau uşor gălbuie, cu gust amar şi miros agreabil. Este practic insolubil în apă, alcool şi eter.

Se administrează *per os*, sub formă de comprimate conţinînd 0,05 sau 0,10 g substanţă activă.

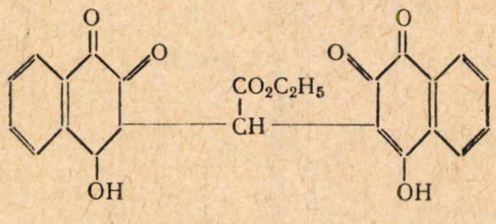
Experimentările pe animale şi apoi cele clinice au arătat că dicumarolul intervine în procesul de coagulare al sîngelui, împiedicînd formarea protrombinei la nivelul ficatului. Pierzîndu-se capacitatea de regenerare a protrombinei consumate, nivelul acesteia în sînge scade, micşorîndu-se, deci, şi posibilitatea de coagulare a sîngelui. Dicumarolul nu acţionează asupra protrombinei existente în sînge şi nu împiedică transformarea ei în trombină, ceea ce face ca efectul lui să nu fie evident decît după 48—72 de ore, pe măsură ce se epuizează protrombina existentă în sînge. Efectul tardiv, ca şi faptul că acţiunea lui este lentă şi de durată (protrombina nu revine la nivelul normal decît la 5—7 zile după încetarea administrării dicumarolului), constituie inconveniente serioase în utilizarea clinică a acestui medicament. De asemenea, existînd în permanenţă pericolul unei hemoragii, se impune, în tot cursul administrării dicumarolului, controlul zilnic, cu ajutorul testului lui Quick, al nivelului protrombinei în sînge.

Inconvenientele menţionate au determinat continuarea cercetărilor pentru obţinerea unor substanţe care, păstrîndu-şi efectul pozitiv asupra coagulării sîngelui, să fie totuşi lipsite de aceste neajunsuri.

Dată fiind posibilitatea formării dicumarolului prin condensarea, cu ajutorul formaldehidei, a două molecule de 4-hidroxicumarină, încercările de laborator au fost extinse la seria compuşilor de acest tip, care se pot obţine din 4-hidroxicumarină condensată cu alte aldehide superioare sau substituite.



Din seria acestor produse, apropiate ca acţiune dicumarolului, a fost introdus în terapeutică esterul etilic al acidului bis (4-hidroxicumarinil) acetic;



Acest produs este cunoscut sub denumirea de tromexan, pelentan; la noi în ţară a fost realizat de curînd pe scară industrială, sub denumirea de trombină.

Preparatul se obţine prin esterificarea acidului tartric cu alcool etilic; esterul tartric este apoi trecut în ester glioxilic, care, prin condensare cu oxicumarină, duce la esterul etilic al acidului bis (hidroxicumarinil) acetic.

Trombarinul se prezintă sub formă de cristale albe sau albe-gălbui, cu gust amar, greu solubile în apă rece, mai uşor solubile în apă caldă. In prezenţa substanţelor cu reacţie alcalină formează săruri uşor solubile în apă. Se administrează *per os,* sub formă de comprimate a 0,30 g substanţă activă.

Acţiunea anticoagulantă a trombarinului se datoreşte efectului lui asupra protrombinei, căreia îi scade nivelul din sînge, reducînd facultatea de coagulare intravasculară. Ea este, deci, similară cu dicumarolul din punctul de vedere al mecanismului intervenţiei sale în procesul de coagulare. In ceea ce priveşte însă efectul trombarinului, acesta prezintă avantajul de a se face resimţit mult mai repede (la 12—24 de ore după administrare), revenirea protrombinei la nivelul normal fiind, de asemenea, mult mai rapidă (la 18—24 de ore după o doză unică). Această diferenţă de comportare este atribuită unei probabile disocieri a trombarinului în organism, rezultînd acid liber, care nu influenţează nivelul protrombinei din sînge, şi grupare carboxilică liberă, care favorizează

eliminarea acestuia. Printr-un dozaj potrivit se poate, deci, obţine nivelul dorit al protrombinei în sînge.

Avantajul trombarinului constă, aşadar, în efectul imediat al primei doze şi rapiditatea încetării acţiunii lui după administrarea ultimei doze, ceea ce face ca acest produs să fie mult mai apreciat decît dicumarolul.

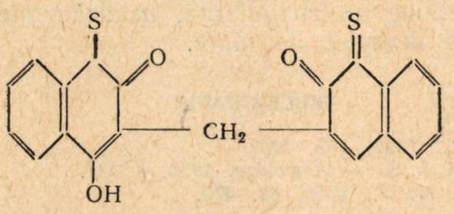
Experimentările biologice au demonstrat că toxicitatea trombarinului, mai ales comparativ cu a dicumarolului, este neînsemnată. Se pare că ficatul joacă un rol important în procesul de eliminare a trombarinului din organism. Observîndu-se că o parte se elimină prin urină, s-a constatat că un tratament simultan cu sulfatiazol măreşte efectul trombarinului. Acest fapt s-ar explica prin blocarea parţială a rinichilor de către sulfatiazol, ceea ce determină o reducere a eliminării şi, implicit, o prelungire a efectului lui. Trombarinul este indicat în toate bolile complicate de prezenţa unui tromb, fie în circulaţia sîngelui, fie în cea periferică : flebotromboze de origine neinflamatoare (postoperatoare, postobstetricale), tromboflebite de origine inflamatoare sau infecţioasă ; de asemenea, în bolile organice ale arterelor (tromboangeite obliterante, arterioscleroze obliterante), tulburări organice ale vaselor coronariene (tromboze coronariene, infarct miocardic), tulburări organice ale vaselor cerebrale, scleroză multiplă.

Nu se recomandă întrebuinţarea lui în caz de diateze hemoragice, hemofilii, purpură, icter hemolitic, hemoragii diverse în sarcini avansate sau înaintea naşterii. Totodată, se impune multă prudenţă în cazul utilizării simultane a trombarinului şi uterotonicelor. In general, administrarea trombarinului se recomandă în doze care să permită menţinerea protrombinei în sînge la 10—20% din nivelul normal. Acest scop poate fi atins prin următoarea schemă de administrare : prima, a doua şi a treia zi cîte patru comprimate pe zi ; a patra, a cincea şi a şasea zi cîte trei comprimate pe zi ; a şaptea, a opta şi a noua zi cîte două comprimate pe zi, după care se continuă cu cîte un comprimat pe zi, ca doză de întreţinere, atît timp cît este necesar, controlînd în permanenţă nivelul protrombinei.

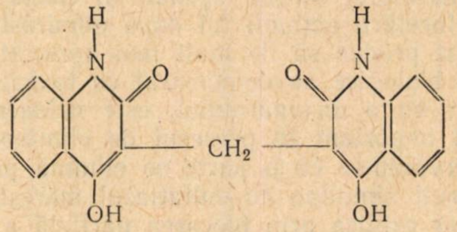
Fenomenele secundare semnalate sînt rare. In caz de epistaxis, hemoragii gingivale, cutanate, sau creşterea numărului eritrocitelor în urină, se întrerupe administrarea timp de 2 zile, apoi se reia, menţinînd bolnavul sub o supraveghere mai strictă. In caz de hemoragii mai mari, se recurge la transfuzie cu 100—200 ml sînge proaspăt *(nu se va utiliza niciodată sînge conservat).*

★

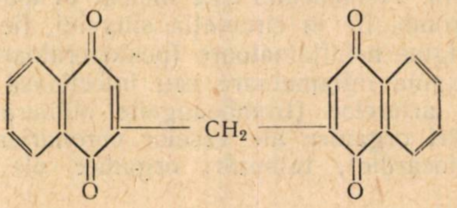
Prin înlocuirea atomului ciclic de oxigen din molecula dicumarolului cu sulf sau cu grupul imino s-au obţinut şi alţi derivaţi, care, însă, din punctul de vedere al activităţii anticoagulante, au un efect mai redus decît prototipul natural. Astfel, 3-3'metilen bis (hidroxi-l-tio-



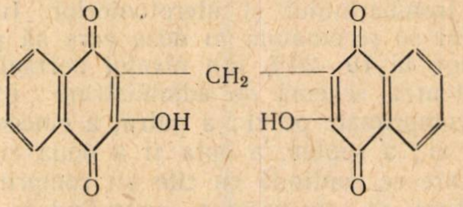
cumarin) are o activitate anticoagulantă de zece ori mai mică, iar cea a 3-3'metilen bis (4-hidroxi-2'quinolon) de 50 de ori mai mică decît



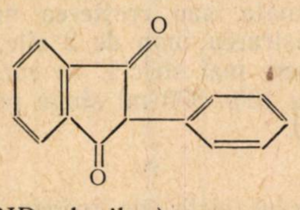
a dicumarolului. Un alt derivat, 3-3'metilen biscrom, are o activitate



similară vitaminei K, însă de mică intensitate, proprietate care se regăsește la 3-3'metilen bis (2-hidroxi-l, 4-naftochinon).



Descoperirea 2-fenil-1-3-indandionei a pus în evidență similitudinea de structură între acest compus și derivații anticoagulanți cumarinici.



2-fenil-indandiona (PID, danilon) are o acțiune anticoagulantă mai rapidă și mai constantă decît a dicumarolului, situîndu-se, din acest punct de vedere, între dicumarol și trombarin. Sinteza 2-fenil-indandionei deschide noi perspective cercetărilor întreprinse pentru obținerea și a altor substanțe cu acțiune anticoagulantă, medicamente a căror importanță terapeutică este deosebit de mare.

BIBLIOGRAFIE

ALLEN E. V. — *J.A.M.A.*, 1947, 135, 15.
ARTZ C. P. and PULASKI E. J. — *Angiology*, 1953, 4, 321.
BLAUSTEIN A. — *Canad. M.A.J.*, 1950, 62, 470.

BURT C. C., WRIGHT, KUBIK M. — *Brit. M. J.*, 1949, 2, 1 250.
DELLA SANTA R. — *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 1949, 79, 195.
JACQUES L. B., GORDON E., LEPP E. — *Canad. M.A.J.*, 1950, 62, 465.
JORPES J. — *Ann. Int. Med.*, 1947, 27, 361.
KUBIK, REINIS, RICHTER — *C.L.C.*, 1948, 87, 36.
LE ROY G. V. — *Lab. and. Clin. Med.*, 1950, 35, 446.
MUREŞEANU V. SIMIONOVICI — Standardizarea biologică a medicamentelor, 1956.
NIKOLAIEV — Tratat de farmacologie, 1949.
PETRACEK — *C.L.C.*, 1948, 83, 1 204.
PORTES L., VARAGOUT J., VASSY S. — *La Presse Médicale*, 1947, 49, 55.
PRANDONI and WRIGHT — *Bull. New York Acad. Med.*, 1942, 18, 453.
REINIS, KUBIK — *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 1948, 78, 956.
ROSICKY — *C.L.C.*, 1944, 83, 1 200.

Articol intrat în redacţie în mai 1956.

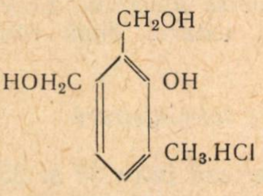
Vitamina B_6

Fiole

Compoziţie

Fiole a 2 ml conţinînd fiecare 50 mg vitamina B_6 denumită şi piridoxină sau adermină.

Vitamina B_6 este un derivat de piridin (2-methyl 3-oxy-4,5 di-(oxymethyl) piridin hydrochloricum.



$C_8H_{11}O_3N.HCl$

Clorhidratul de piridoxină folosit în terapeutică este un produs de sinteză şi se prezintă sub formă de cristale albe, solubile în apă, soluţia sa apoasă avînd pH-ul 3,2.

Vitamina B_6 se găseşte, atît în regimul vegetal, cît şi în cel animal, cerealele, mai ales grîul şi porumbul, constituind o sursă importantă de vitamină B_6.

De asemenea, concentratele de drojdie conţin, alături de alte vitamine din grupul B, cantităţi mari de vitamină B_6. Astfel, drojdia uscată conţine 36 micrograme vitamină B_6 per gram.

Unitatea de vitamină B_6 corespunde la 7,5 micrograme substanţă pură, ceea ce reprezintă cantitatea necesară pentru a preveni sau a trata simptomele tipice de avitaminoză.

Cît priveşte doza zilnică necesară organismului uman, ea este apreciată între 1,5 şi 2 mg.

Toxicitatea vitaminei B_6 este foarte mică şi ca urmare nu se cunosc fenomenele de hipervitaminoză.

Acţiune biologică şi farmacoterapică

Vitamina B_6 face parte dintr-un număr important de sisteme enzimatice cu funcţie oxidoreductoare. Sub această formă, ea intervine în procesele metabolice ale proteinelor şi lipidelor şi indirect în metabolismul glucidelor.

Cercetări biologice au arătat că animalele supuse timp îndelungat unui regim carenţat în vitamină B_6 au prezentat dermatite, anemii şi tulburări ale sistemului nervos, cu spasme epileptiforme şi pareze.

Cu toate că în patologia umană nu a fost descris tabloul clinic de avitaminoză B_6, totuşi administrarea ei a dat rezultate favorabile în unele tulburări ale hematopoezei, diverse boli de piele şi în tulburări ale sistemului nervos (cazuri de pelagră rezistentă la tratamentul cu vitamină PP, anemii rezistente la feroterapie). Unii autori atribuie acestei vitamine un rol neurogenerator.

Vitamina B_6 s-a dovedit eficace şi în cazuri de tulburări funcţionale cerebrale (comoţii cerebrale, hipotensiuni şi paralizii agitante).

Indicaţii

1. *Boli ale sîngelui.* Anemii aplastice şi eritroblastice; agranulocitoză primară şi secundară (timp de 5—7 zile cîte 100—200 mg pe zi). În tratamentul cu azotiperită se recomandă asocierea, în aceeaşi seringă, a acestei substanţe cu vitamina B_6.

2. *Boli nervoase centrale şi periferice.* Comoţii; angiospasme; hipertensiune arterială însoţită de ameţeli; hipertiroidie de origine diencefalică; insomnie; paralizie agitantă; parkinsonism postencefalic; distrofie musculară şi coreea minor (zilnic 50—100 mg).

3. *Boli ale pielii şi alte diverse afecţiuni.* Eczeme; acnee; seboree; vulvită; vărsăturile gravidelor; catarul după röntgenterapie (50—100 mg pe zi).

Mod de administrare

Dozele utilizate de obicei variază între 25 şi 250 mg pe zi, produsul administrîndu-se intramuscular sau intravenos, în doze fracţionate. Tratamentul durează 8—15 zile. La sugari, dozele zilnice variază între 2 şi 10 mg.

Prezentare

Cutie cu trei fiole a 2 ml, conţinînd fiecare 50 mg vitamina B_6.

Parkinsan

Comprimate

Compoziție

Comprimate conținînd 0,005 g 3-piperidyl-1-phenyl-1-ciclohexyl-1-propanolum hydrochloricum.

Acțiune farmacoterapică

Parkinsanul are acțiune spasmolitică (musculotropă), manifestată prin dispariția rigidității și chiar a tremurăturilor și care este mai pronunțată decît a atropinei.

Față de atropină, scopolamină și extractul de beladonă, parkinsanul prezintă avantajul că nu expune bolnavul la fenomene secundare.

Indicații

Toate formele de parkinsonism, ca: parkinsonism idiopatic (parkinsonism endogen, maladia lui Parkinson, paralizie agitantă); parkinsonism postencefalitic, arteriosclerotic, sifilitic, posttraumatic; parkinsonism medicamentos; parkinsonism apărut după intoxicații cu oxid de carbon, după malarie sau ciroză hepatică (boala lui Wilson).

Rezultate încurajatoare se obțin și în: spasmele din scleroza multiplă, coreea Huntington și Sydenham, rigiditatea cefei, tic facial, blefarospasme, intoxicații cu nicotină și dureri frontale după tratamente de șoc.

Produsul poate fi încercat în depresiuni arteriosclerotice, stări de stupoare, ataxie cerebrală, hemi-, di- și paraplegii; la copii, în sindroame extrapiramidale.

Contraindicații

Stări epileptice.

Mod de administrare

Adulți: nu se pot indica doze fixe, acestea stabilindu-se de la caz la caz. În general, tratamentul se începe cu 1/2 comprimat de două ori pe zi, urcînd apoi progresiv doza pînă la un comprimat de trei ori pe zi și menținînd-o astfel cîteva zile. După aceea, doza zilnică se mărește încet, pînă cînd se realizează maximum de ameliorare, apoi se reduce cu precauție pînă ce încep să apară semne de înrăutățire în starea bolnavului.

Pe baza acestor date se stabilește doza optimă, situată între doza cu care s-au obținut rezultate optime și aceea care a dat rezultatul negativ cel mai accentuat. În acest mod se ajunge, după caz, la doze care variază de la 1/2 comprimat de trei ori pe zi pînă la două comprimate de cinci ori pe zi.

Pentru tratamentul parkinsonismului postencefalitic sînt necesare doze mai mari decît pentru tratamentul formelor arteriosclerotice sau idiopatice.

Copii: 1 mg substanță activă, repartizată în trei prize pe zi (de la 2 la 3 ani); 1 mg pe zi, mărind progresiv doza, în raport cu pragul de toleranță (de la 3 la 10 ani).

În parkinsonismul arteriosclerotic, salivaţia fiind redusă, comprimatele se vor lua după masă. În celelalte indicaţii, medicamentul se va administra în timpul mesei, evitîndu-se ingerarea lui cînd stomacul este gol. La nevoie, în urma măririi dozei, parkinsanul se poate administra şi între mese sau chiar noaptea.

Parkinsanul este bine tolerat, atît de tineri, cît şi de bătrîni.

Fenomenele secundare întîlnite la tratamentul cu atropină sau beladonă (uscarea mucoaselor, tulburări de acomodare şi ameţeli) apar mai rar în tratamentul cu parkinsan.

De asemenea, nu s-au semnalat intoxicaţii propriu-zise, iar pentru evitarea intoleranţei gastrice medicamentul se administrează după mîncare. Stările de nelinişte, agitaţie şi confuzie, pronunţate în parkinsonismul arteriosclerotic, sînt ameliorate de acest produs.

Prezentare

Cutie cu 100 de comprimate.

Apariția ediției a VII-a a Farmacopeei Romîne

La sfîrșitul lunii octombrie 1956 a apărut ediția a VII-a a Farmacopeei Romîne, eveniment deosebit de important pentru sectorul farmaceutic și medical din țara noastră.

Cu acest prilej, Secția farmacie din Filiala București a Societății științelor medicale a organizat, la 2 noiembrie 1956, un simpozion de prezentare a noii ediții a Farmacopeei Romîne.

Prezidată de prof. N. Ioanid, decanul Facultății de farmacie din București și președintele Secției farmacie din această filială, ședința s-a bucurat de o participare foarte numeroasă, ceea ce a demonstrat încă o dată interesul și nerăbdarea cu care era așteptată noua Farmacopee.

Deschizînd ședința, prof. N. Ioanid a dat cuvîntul conf. P. Ionescu-Stoian, directorul Institutului de cercetări farmaceutice și control al medicamentului. Acesta, insistînd asupra aportului pe care-l aduce profesiei noastre apariția unei ediții moderne, revizuite și completate, arată în continuare că reeditarea unei asemenea lucrări nu se face la date fixe, ci ori de cîte ori se simte această necesitate.

Dacă se trec în revistă intervalele la care au apărut edițiile precedente, se va constata că ediția a II-a apare după 12 ani, ediția a III-a, după 18 ani, ediția a IV-a, după 34 de ani, ediția a V-a, după 17 ani, ediția a VI-a, după 5 ani și ediția a VII-a, după 8 ani. Apariția ultimelor două ediții la intervale de timp mai scurte este urmarea firească a progresului terapeutic din ultimele două decenii.

Analizînd, în acest sens, evoluția medicamentului în ultimul secol, se pot distinge mai multe etape :

1. pînă la sfîrșitul secolului al XIX-lea, în care predomină vechile droguri anorganice și medicamentele extractive ;
2. primul sfert al secolului al XX-lea, în care se naște chimioterapia, fundamentată de Ehrlich ;
3. 1930—1940, epoca hormonilor și a vitaminelor ;
4. după 1940, epoca chimioterapicelor și a antibioticelor.

Dintre acestea, ultima etapă fiind foarte fecundă, arsenalul terapeutic s-a îmbogățit cu un număr mare de medicamente valoroase. An de an au fost descoperite alte produse medicamentoase, care s-au afirmat tot mai mult în terapeutică. Față de o asemenea evoluție rapidă, era firesc ca Farmacopeea să înregistreze aceste descoperiri, să oficializeze medicamentele noi și să le elimine pe cele perimate. De aceea, apariția, la intervale atît de scurte, a ultimelor două ediții trebuie privită ca o necesitate determinată de marile progrese realizate în sectorul medicamentului în ultimii 20 de ani.

În continuare, conf. P. Ionescu-Stoian subliniază că, pentru realizarea

unei lucrări de specialitate de asemenea proporții, care să cuprindă, atît partea de control a substanțelor medicamentoase, cît și aspectul tehnic al preparatelor farmaceutice, precum și pentru coordonarea întregii munci de elaborare, a fost nevoie de un om de știință deosebit de bine pregătit, bun organizator și în același timp la curent cu stadiul de dezvoltare al industriei noastre de medicamente.

Arătînd că omul care a întrunit cu prisosință asemenea calități a fost profesorul C. N. Ionescu, conf. P. Ionescu-Stoian elogiază întreaga activitate depusă de această mare personalitate științifică, de curînd dispărută dintre noi.

Concepția științifică a profesorului C. N. Ionescu, de experimentare și verificare a tuturor datelor incluse în noua Farmacopee, a stat la baza întregii munci de alcătuire a acestei valoroase lucrări.

La propunerea prof. N. Ioanid, întreaga asistență, compusă din conducerea Direcției generale farmaceutice, membri ai Sfatului medical științific, cadre didactice ale Facultății de farmacie din București, tehnicieni ai Institutelor de cercetări farmaceutice și chimico-farmaceutice și farmaciști practicieni, a păstrat un moment de reculegere în memoria adînc regretatului profesor C. N. Ionescu, mîndrie a științei și practicii farmaceutice din țara noastră.

La reluarea ordinei de zi anunțate, au fost prezentate diferite aspecte ale noii ediții a Farmacopeei Romîne, ale activității desfășurate de comisiile de revizie, ca și perspectivele în ce privește munca de elaborare a viitoarelor ediții.

Apreciind interesul pe care îl are cunoașterea, de către întregul sector farmaceutic, a acestor aspecte, redăm conținutul conferințelor, în ordinea expunerii lor.

Noua ediție a Farmacopeei Romîne

Noua ediție a Farmacopeei Romîne a fost așteptată cu un deosebit interes de întreg sectorul farmaceutic, ca și de toți cei a căror activitate are contingență cu medicamentul.

Acest interes este legat de elementul nou pe care și ultima ediție îl aduce, căci, după cum se știe, Farmacopeea — *Codex Medicamentarius* — reflectă progresul general realizat — pe plan național și internațional — de terapeutică și de științele farmaceutice și biologice.

Dacă se examinează ediția a VI-a a Farmacopeei Romîne în spirit critic și prin prisma actualității, se constată că ea este depășită, datorită marilor cuceriri ale terapeuticii și progresului crescînd realizat de științele chimico-farmaceutice și biologice în ultimii ani.

O nouă ediție a Farmacopeei trebuia legată, deci, de cerințele științei și tehnicii moderne, îmbinate cu realitățile și posibilitățile din țara noastră.

Sarcina de a elabora ediția a VII-a a Farmacopeei a fost dată Institutului de cercetări farmaceutice. Lucrarea a necesitat o muncă neîntreruptă de 4 ani, ceea ce nu reprezintă prea mult, deoarece la întocmirea multor farmacopee din alte țări s-a lucrat 5 sau chiar 6 ani.

Conducerea Institutului de cercetări farmaceutice, socotind că la elaborarea unei lucrări de amploarea Farmacopeei este necesară antrenarea și a altor institute și instituții care se ocupă cu problema medicamentului, a obținut colaborarea Facultăților de farmacie din București, Cluj și Tg. Mureș, a Institutului de microbiologie „Dr. I. Cantacuzino“ și a Facultății de

medicină veterinară din Bucureşti, precum şi contribuţia Direcţiei generale farmaceutice şi a Direcţiei generale a industriei medicamentului. De asemenea, în acest scop, au fost consultaţi, atît în cadrul unei şedinţe publice, cît şi prin intermediul revistei „Farmacia", şi farmaciştii practicieni.

O comisie largă, formată din tehnicieni ai Institutului de cercetări farmaceutice, prezidată cu înaltă competinţă de directorul din acel moment, mult regretatul profesor C. N. Ionescu, a elaborat planul de lucru, stabilind profilul şi principiile generale ale viitoarei lucrări.

Secretariatul şi munca de coordonare a lucrării, sarcini grele şi pline de răspundere, mi-au fost încredinţate.

Planul stabilit iniţial nu a fost rigid, aducîndu-i-se mereu, pînă s-a ajuns la forma definitivă, modificări şi completări.

La elaborarea acestei lucrări au colaborat 54 de tehnicieni (farmacişti, chimişti, medici umani şi veterinari), constituiţi în opt comisii de specialitate, şi anume :

— Chimie farmaceutică ;
— Farmacie galenică ;
— Medicamente vegetale şi animale ;
— Metode generale de analiză ;
— Metode biologice de control ;
— Seruri şi vaccinuri pentru uz uman şi veterinar ;
— Control microbiologic şi antibiotice ;
— Toxicologie.

PRINCIPIILE DE REDACTARE ALE FARMACOPEEI

Principiul care a stat la baza alcătuirii noii ediţii fiind acela că Farmacopeea nu are caracter didactic, au fost incluse în cuprinsul ei numai datele socotite indispensabile pentru determinarea identităţii şi purităţii substanţelor şi preparatelor farmaceutice, în scopul asigurării calităţii şi uniformizării acestora.

O dată stabilit acest principiu, s-a trecut la alcătuirea indexului substanţelor şi preparatelor medicamentoase. În acest scop a fost alcătuită o comisie din care au făcut parte, alături de tehnicieni ai Institutului de cercetări farmaceutice, şi reprezentanţi ai Sfatului medical ştiinţific şi ai Direcţiei generale farmaceutice.

Comisia indexului a întocmit lista monografiilor care urmau să figureze în noua ediţie şi a hotărît ca, ţinînd seama de ultimele cerinţe ale terapeuticii şi de realităţile noastre economice, 196 de monografii din ediţia a VI-a să nu mai figureze în ediţia a VII-a, adăugînd, în schimb, 146 de monografii inexistente în ediţia anterioară.

Selecţionarea substanţelor şi a preparatelor, pentru eliminarea sau adăugarea lor în noua ediţie, a fost o sarcină dificilă. Farmacopeea trebuind să oglindească cu fidelitate cerinţele terapeuticii moderne, a fost necesar să se rupă cu tradiţionalismul şi să se elimine o serie de substanţe şi preparate care nu-şi mai justificau prezenţa în noua ediţie, fie pentru că erau căzute în desuetudine, fie pentru că ele prezentau o valoare terapeutică incertă.

Astfel, în noua ediţie nu s-au mai înscris substanţe, droguri vegetale şi preparate galenice, ca : *Acidum oleinicum, Balsamum copaivae, Coccionela, Elemi, Folia Adianti, Opodeldoc solidum, Unguentum album* etc.

În schimb, au fost introduse : diverse antibiotice, *Acidum paraamidobenzoicum, Acidum paraaminosalicylicum* (PAS), *Concentratum Althaeae, Extractum Gei, Hexaphosphatum, Tinctura Valerianae stabilisata, Tebezonum, Urombralum* etc.

Eventualele omisiuni care s-ar putea constata în această privință vor fi remediate prin suplimentele ce se vor tipări pînă la apariția viitoarei ediții.

În metodica noastră de lucru ne-am orientat după Farmacopeea U.R.S.S., ediția a VIII-a (1952), după diverse farmacopee recent apărute, consultînd în lucrările noastre o bibliografie multiplă și variată.

Pentru uniformizarea lucrării, toate monografiile au fost redactate după o schemă-tip, cu trei variante : chimică, galenică și botanică.

Pentru titlurile monografiilor a fost adoptată nomenclatura latină, iar subtitlurile au fost prezentate în limba romînă.

În noua ediție au fost înscrise, alături de formula brută a substanțelor chimice organice, și formulele de structură.

Pentru înlesnirea efectuării reacțiilor de identificare, s-a prevăzut folosirea unor soluții de bază, „soluția A", care este întrebuințată pentru toate reacțiile indicate în monografia respectivă.

Pe de altă parte, reacțiile de identificare au fost selecționate, prevăzîndu-se numai cele specifice pentru anionii, cationii și funcțiile care caracterizează substanța.

În scopul aprecierii purității unei substanțe, au fost stabilite etaloane de culoare, care indică limita de colorație admisă pentru produsul analizat, ca și etaloane care indică limita de impurități.

În ceea ce privește determinările cantitative, deși au fost păstrate și unele metode clasice, cele care erau dificile ca execuție au fost înlocuite prin metode simple și rapide, pentru a putea fi aplicate, nu numai în laboratoarele bine utilate, dar și în laboratoarele farmaciilor prevăzute cu reactivi și aparatură mult mai redusă.

În general, conținutul ediției a VI-a a suferit importante și uneori chiar radicale transformări. Astfel, monografiile nu au fost redactate numai pe baza datelor culese din literatură, materialul inclus în Farmacopee fiind supus unor atente și minuțioase verificări. Au fost eliminate unele amănunte inutile și s-au făcut completări în concordanță cu noile date științifice. Majoritatea reacțiilor și determinărilor indicate au fost verificate în laboratoarele Secției de analize și control a Institutului de cercetări farmaceutice.

REDACTAREA FARMACOPEEI

Redactarea întregii lucrări s-a făcut în patru etape de lucru.

Etapa I : stabilirea planului și fixarea profilului, documentarea și redactarea manuscrisului în prima formă de către comisiile de specialitate.

Etapa a II-a : verificarea, de către Institutul de cercetări farmaceutice, a materialului provenit din prima redactare.

Etapa a III-a : revizuirea, de către Sfatul medical științific, a materialului verificat.

Etapa a IV-a : redactarea definitivă a lucrării (armonizarea, unificarea și controlul întregului material).

Lucrările întocmite în prima etapă de mulți dintre colaboratorii noștri au fost supuse, în a doua etapă, unei atente verificări.

Materialul verificat a fost înaintat de Direcția Institutului de cercetări farmaceutice Sfatului medical științific, care a instituit o comisie largă de tehnicieni, din afara Institutului, pentru a-l revizui.

În această a treia etapă de lucru, trebuie relevată munca depusă de comisia de Chimie farmaceutică, prezidată de conf. Gh. Ciogolea, care a dat un sprijin efectiv la realizarea lucrării.

De asemenea, trebuie subliniată înțelegerea manifestată și sprijinul obținut, în toată perioada desfășurării lucrărilor, din partea prof. I. Țurai și conf. I. Foni, ca reprezentanți ai Sfatului medical științific.

În ultima etapă, și cea mai laborioasă, comisia de unificare și redactare definitivă, compusă din opt tehnicieni ai Institutului, a procedat la opera minuțioasă și dificilă de verificare, armonizare și unificare a întregului material, astfel ca lucrarea să prezinte un caracter unitar ca fond și formă. Tot această comisie a examinat observațiile și sugestiile comisiei de revizie a Sfatului medical științific și a definitivat lucrarea, aducînd materialului, în anii care s-au scurs, neîncetate modificări, impuse de actualitatea științifică și practică.

Aceeași comisie a urmărit operațiile de tipărire a Farmacopeei, avînd sprijinul deplin al Editurii medicale, în special al conducerii ei (dr. R. Păun, dr. Al. Jelea și A. Toanchină, precum și a șefului Serviciului tehnic, Gh. Popa), care s-a îngrijit ca lucrarea să apară în condiții tehnico-editoriale cît mai bune.

CUPRINSUL FARMACOPEEI

După explicarea principiilor generale adoptate în actuala Farmacopee și a prescurtărilor folosite, urmează 667 de monografii ale substanțelor chimice, medicamentelor vegetale și animale și preparatelor galenice, care însumează 680 de pagini.

Urmează capitolul inedit al serurilor și vaccinurilor pentru uz uman și veterinar, iar în continuare, capitolul amplu dezvoltat (131 de pagini) de metodologie analitică, intitulat „Metode generale de analiză", în care sînt incluse soluțiile titrate, reactivii, sterilizarea și controlul sterilității soluțiilor injectabile.

Urmează apoi unul dintre cele mai interesante capitole : „Metode de control biologic al medicamentelor", prezentat pentru prima dată în farmacopeele noastre. În acest capitol este indicată determinarea farmacodinamică a conținutului în principii active, care nu pot fi determinate prin metode fizico-chimice, a unor substanțe și preparate, ca : diverși hormoni, vitamina A, vitamina D_2 etc. De asemenea, sînt indicate metode de determinare a toxicității arsenobenzoicelor, a substanțelor pirogene în soluțiile injectabile etc.

Pentru a veni în sprijinul muncii practice a farmaciștilor și medicilor (îndeosebi al celor din mediul rural), s-a introdus capitolul, extrem de util, „Antidote și prim-ajutor în caz de otrăviri".

În partea finală a lucrării sînt inserate diverse tabele necesare activității din laborator și din oficină, dintre care citãm : tabele de densități ale soluțiilor apoase de acizi, hidroxizi alcalini, amoniac, glicerină ; tabele alcoolmetrice ; tabel de doze uzuale și maxime (pentru adulți) ale unor medicamente ; tabel care indică numărul de picături pe gram și mililitru pentru unele medicamente lichide.

Mai sînt inserate, de asemenea, tabelele unor medicamente care se păstrează încuiate într-un dulap special, aşa-numitele tabele *A* şi *B* (*Venena* şi *Separanda*).

Ultimul tabel este cel al greutăţilor atomice ale principalelor elemente, întocmit după datele indicate în 1952 de Comisia internaţională a elementelor chimice.

Lucrarea, cuprinzînd 943 de pagini, se încheie cu indexul alfabetic, latin şi romînesc al substanţelor, drogurilor vegetale, preparatelor galenice şi capitolelor cuprinse în Farmacopee.

Întocmirea Farmacopeei, lucrare de interes naţional, nu a fost uşoară, de aceea dorim să subliniem încă o dată munca susţinută depusă de colaboratorii noştri.

De asemenea, am vrea să relevăm aportul dezinteresat şi plin de elan al comisiei de redactare definitivă, care — pătrunsă de un spirit de înaltă răspundere — a muncit uneori pînă la epuizare, animată de dorinţa ca lucrarea să prezinte un cît mai înalt nivel ştiinţific.

Măsura în care efortul nostru a reuşit să-şi atingă scopul o va spune viitorul, prin criticile obiective, sugestiile şi observaţiile juste pe care le aşteptăm de la cititori.

Farm. dr. L. Coniver

Aspecte din activitatea comisiilor de revizie a Farmacopeei Romîne

Se mai poartă uneori discuţii cu privire la conţinutul noţiunii de ştiinţă pură şi de ştiinţă aplicată. Astfel, unii afirmă că farmacia — implicit Farmacopeea — nu are nimic comun cu ştiinţa pură, ea nefiind altceva decît ştiinţă aplicată.

Considerăm, deci, că este necesară o punere la punct în această privinţă.

Este un fapt de necontestat că ştiinţa se naşte din cerinţele practicii. Desigur că spiritul neastîmpărat al omului duce deseori la preocupări care apar la un moment dat ca neavînd legătură cu practica, la preocupări de aşa-zisă ştiinţă pură. Dar, orice preocupare ştiinţifică, ori cît de abstractă ar părea, îşi găseşte mai curînd sau mai tîrziu o aplicare practică. La fel, activitatea practică a omului este îndrumată de ştiinţă într-o măsură din ce în ce mai mare.

A dezvolta numai o ştiinţă aplicată, urmărind un scop limitat şi nesocotind ştiinţa în totalitatea ei, este o imposibilitate. Chimia cunoaşte o încercare de acest fel — alchimia — ca şi rezultatele ei păgubitoare.

Aşadar, ştiinţa pură şi ştiinţa aplicată sînt aspecte indisolubil legate.

Ştiinţa pură şi ştiinţa aplicată, într-un cuvînt *ştiinţa*, a îmbogăţit terapeutica cu numeroase şi preţioase remedii, cu medicamente de valoare excepţională. În acelaşi timp, progresele farmacologiei şi farmaciei au permis să se cunoască mai bine acţiunea, dozarea şi întrebuinţarea medicamentelor, să se aprecieze mai sigur calitatea lor, prin metode de control tot mai perfecţionate.

Pentru a traduce fidel progresele ştiinţei, ale cărei realizări sînt reflectate în Farmacopee, este necesar ca aceasta să fie revizuită periodic, după trecerea unui număr de ani.

De aceste considerente a ţinut seama Ministerul Sănătăţii cînd a trasat Institutului de cercetări farmaceutice şi control al medicamentului sarcina de a redacta o nouă ediţie a Farmacopeei Romîne.

Ţinînd seama că substanţele chimice medicamentoase ocupă cel mai mare spaţiu în noua ediţie a Farmacopeei, s-a considerat că nu ar fi lipsit de interes să se arate în ce mod şi-a îndeplinit sarcina — primită din partea Sfatului medical ştiinţific al Ministerului Sănătăţii — comisia de Chimie farmaceutică, pe care am avut cinstea s-o prezidez.

După cum s-a arătat, pregătirea materialului pentru ediţia a VII-a a Farmacopeei Romîne a fost realizată în mai multe etape.

În etapa I, comisia însărcinată cu această lucrare a făcut o primă redactare.

În etapa a II-a, monografiile şi capitolele redactate au fost verificate şi, în forma aceasta, materialul a fost înaintat Sfatului medical ştiinţific, care a considerat că mai este necesară o nouă examinare, dintre cele mai minuţioase. O dată cu instituirea, în acest scop, a mai multor comisii de specialişti, s-a trecut la etapa a III-a a lucrării. Din acel moment a început şi rolul comisiei de Chimie farmaceutică.

Trecînd la îndeplinirea sarcinii sale, comisia noastră a constatat — cum de altminteri era de aşteptat — că textul avea lipsuri, deoarece, neexistînd o comisie permanentă a Farmacopeei, a trebuit să se facă apel — în prima etapă — la tehnicieni din diverse instituţii, cu concepţii diferite în ceea ce priveşte întocmirea lucrărilor pentru Farmacopee.

S-a demonstrat, astfel, cît de necesar era acest ultim control şi, prin urmare, cît de justă a fost măsura luată de Sfatul medical ştiinţific de a institui comisii de revizuire formate din specialişti din afara Institutului însărcinat cu redactarea Farmacopeei.

Comisia de Chimie farmaceutică a repartizat monografiile primite membrilor ei. Aceştia aveau obligaţia de a le examina cu toată atenţia, în spirit critic, de a-şi nota punctele cu care nu puteau fi de acord, de a face verificări experimentale ori de cîte ori ele ar fi apărut ca necesare — sau de a cere să se efectueze asemenea verificări — şi, în sfîrşit, de a prezenta observaţiile şi sugestiile lor cu privire la conţinutul fiecărei monografii.

În acest sens s-a stabilit că, în ceea ce priveşte sensibilitatea reacţiilor de identitate şi mijloacele cele mai sigure de verificare a purităţii medicamentelor chimice, precum şi metodele de dozare, cele mai exacte şi mai uşor de aplicat, observaţiile şi sugestiile membrilor comisiei de revizuire trebuiau să se bazeze, atît pe datele din literatura de specialitate, cît şi pe experienţa proprie. Totodată, trebuia să se ţină seama de criticile formulate asupra metodelor prevăzute în ediţia anterioară a Farmacopeei şi de toleranţele recunoscute ca necesare din punctul de vedere al controlului medicamentelor. S-a mai stabilit, de asemenea, că se impune revizuirea greutăţilor moleculare ale medicamentelor chimice, în scopul punerii lor în acord cu tabelul greutăţilor atomice (valabil din 1952), precum şi revizuirea formulelor de structură.

Acestea au fost criteriile de bază după care urma să se facă verificarea şi amendarea materialului examinat.

Pe măsură ce revizuirea era efectuată, observaţiile şi sugestiile specialiştilor erau discutate în plenul comisiei noastre, care se pronunţa asupra formei de redactare a textului.

Ulterior, modificările propuse erau comunicate comisiei de unificare şi radactare definitivă din cadrul Institutului de cercetări farmaceutice, care avea sarcina de a proceda la redactarea formei finale a monografiilor.

Trebuie să arăt că între delegaţii comisiei de Chimie farmaceutică şi

comisia de unificare și redactare definitivă s-au purtat adeseori discuții vii și controversate, dar tocmai acestea au fost de natură să contribuie la atingerea, în cea mai mare parte, a scopului urmărit. Acest fapt nu s-a putut realiza integral din motive obiective, deși comisia noastră și-a exprimat dorința de a revedea forma de redactare definitivă a monografiilor, pentru a-și da ultimul aviz.

În alte țări, cu veche tradiție științifică și îndelungată experiență în elaborarea lucrărilor pentru Farmacopee, există comisii permanente care se ocupă cu redactarea ei.

Astfel, pentru o nouă ediție se lucrează timp de mulți ani, folosindu-se în acest scop un bogat fișier cu date bibliografice și experimentale, pregătite în perioada dintre două ediții, ceea ce nouă ne-a lipsit.

În farmacopeele altor țări sînt prevăzute, pentru determinarea purității unor medicamente, metode analitice moderne, și anume metodele fizico-chimice, care s-au dovedit a fi cele mai indicate. Comisia noastră nu a putut recomanda totdeauna astfel de metode, deoarece laboratoarele de control al medicamentului din țară nu sînt încă înzestrate cu aparatura pe care o necesită aplicarea lor.

De asemenea, trebuie să mai arăt că nu am avut posibilitatea de a face experimentări asupra unor medicamente recent introduse în practica medicală și care, dată fiind valoarea lor terapeutică deosebită, trebuiau să figureze necondiționat în această nouă ediție a Farmacopeei Romîne.

În asemenea condiții, ne punem întrebarea dacă avem dreptul să fim mulțumiți cu ceea ce am realizat.

Se poate afirma că, în general, membrii comisiei de Chimie farmaceutică au muncit cu mult elan și cu un înalt simț de răspundere. Pot afirma, de asemenea, că s-a realizat tot ce se putea face în condițiile în care a trebuit să ne îndeplinim sarcina.

Față de cele arătate, este cert că nu se poate vorbi despre o lucrare fără lipsuri. Totuși, ceea ce trebuie subliniat este că, o dată cu apariția ei, s-a făcut un important pas înainte.

Actuala ediție a Farmacopeei Romîne nu mai reprezintă, ca în trecut, o simplă adunare a datelor incluse în farmacopeele altor țări, care conțin prevederi valabile, desigur, pentru țările de origine, dar nu în aceeași măsură și pentru țara noastră. Nu trebuie uitat că, pe de o parte, țara noastră are o producție proprie de medicamente, dar, pe de alta, se importă încă diferite produse din alte țări, unde nu se folosesc aceleași metode de fabricație și, prin urmare, medicamentele respective sînt livrate în condiții de calitate diferite.

Noua ediție a Farmacopeei Romîne este o lucrare întocmită pe bază de date experimentale de laborator și care ține seama de realitățile din țara noastră.

Ea are și meritul de a fi mai exigentă în ceea ce privește condițiile de puritate a medicamentelor, urmînd astfel linia trasată de Ministerul Sănătății : asigurarea calității medicamentelor printr-un control cît mai riguros.

Farmaciștii fiind cei care răspund de calitatea medicamentelor, vreau să folosesc și acest prilej pentru a aminti studenților îndatorirea pe care o au de a se pregăti cu toată seriozitatea în domeniul chimiei analitice și controlului medicamentelor, iar farmaciștilor de a adînci studiul chimiei analitice și a-și apropia cele mai noi realizări privind controlul medicamentelor, spre a putea corespunde pe deplin sarcinilor lor permanente.

Elaborarea ediției a VII-a a Farmacopeei a scos în evidență, o dată mai mult, nevoia de a se institui o comisie permanentă a Farmacopeei, avînd ca sarcină principală redactarea, între două ediții, a suplimentelor, care să completeze lipsurile și să pregătească viitoarea ediție. Sfatul medical științific și-a însușit acest punct de vedere și, la propunerea sa, Ministerul Sănătății a înființat Comitetul Farmacopeei, pentru care îi aducem mulțumirile recunoscătoare ale întregului sector farmaceutic.

Rămîne ca, o dată cu apariția noii ediții a Farmacopeei, să fie luate astfel de măsuri organizatorice încît acest Comitet să poată avea o activitate continuă și eficientă.

Nu pot încheia fără să arăt că lucrarea prezentată poartă, în cea mai mare măsură, pecetea personalității aceluia care a fost președintele comisiei de redactare a Farmacopeei, profesorul C. N. Ionescu.

Aș vrea, de asemenea, să subliniez meritul comisiei de redactare din cadrul Institutului de cercetări farmaceutice — și în special al secretarului comisiei, farm. dr. L. Coniver — care, printr-o muncă asiduă, uneori istovitoare, a contribuit la apariția unei lucrări care face cinste sectorului farmaceutic.

Conf. Gh. Ciogolea

Perspective în munca de elaborare a viitoarelor suplimente și a ediției a VIII-a a Farmacopeei Romîne

Elaborarea, pe baze experimentale, a materialului pentru diversele ediții ale Farmacopeei și suplimentelor ei a devenit, în ultimii ani, o preocupare esențială a oamenilor de știință și practicienilor farmaciști și medici din țara noastră, iar Institutul de cercetări farmaceutice a inclus-o ca o problemă permanentă în planul său de activitate.

Acest fapt constituie dovada atenției deosebite care se acordă calității medicamentului, mijloc terapeutic de neînlocuit în exercitarea medicinei preventive și curative.

Ediția a VII-a a Farmacopeei Romîne, apărută la sfîrșitul lunii octombrie 1956, reprezintă — cu lipsurile inerente unei opere atît de cuprinzătoare — prima farmacopee științifică a țării noastre.

Discutarea largă a conținutului ei de către sectorul medical și farmaceutic va aduce, fără îndoială, sugestii foarte utile pentru elaborarea materialului viitoarei ediții.

Pentru a atrage un număr cît mai mare de farmaciști în această colaborare, ne-am propus, împreună cu farm. dr. L. Coniver și farm. dr. H. Varcovici, să ne ocupăm — într-o serie de articole care vor apărea treptat în revista „Farmacia" — de concepția și particularitățile fiecăreia dintre farmacopeele recent apărute în străinătate. Din materialul cercetat credem că, în special, vor atrage atenția monografiile noilor substanțe incluse în aceste farmacopee, ca și cele care nu mai figurează în ultimele ediții, metodele moderne de control al medicamentelor etc.

Firul conducător al întocmirii materialelor pentru suplimente și farmacopee îl constituie pentru noi încurajarea — cu condiția îndeplinirii normelor de calitate — a produselor fabricate de industria națională chimico-farmaceutică.

Preocuparea esențială a forurilor răspunzătoare de sectorul medicamen-

tului a constituit-o valorificarea, pe scară largă, a tuturor categoriilor de materii prime existente în țara noastră. Pentru a ne da seama de progresul imens realizat în acest domeniu, menționăm că astăzi nivelul de producție al medicamentelor fabricate în țară este de peste patru ori mai mare în comparație cu anul 1949.

Un fapt cu totul deosebit în istoria dezvoltării acestei industrii este exportul unor cantități însemnate de medicamente, ca : acid salicilic și salicilați, glucoză, gluconat de calciu, săruri minerale ; în prezent se pregătesc, de asemenea, condițiile necesare exportului de penicilină și alte substanțe.

În cursul noului plan cincinal, industria de condiționare a medicamentelor se va dezvolta și mai mult, prin crearea unui combinat de condiționare. precum și prin dotarea cu utilaj tehnic și mecanizarea progresivă a proceselor de producție în întreprinderile existente.

O atenție deosebită se va acorda valorificării mai sistematice a florei medicinale spontane, prin intensificarea lucrărilor de extracții vegetale (alcaloizi, glicozide etc.), prin trecerea la procedee de semisinteză, pornind de la alcaloizi puri, precum și extinderea suprafețelor cultivate cu plante medicinale, aceste produse naturale fiind tot mai mult solicitate în consumul intern și pentru export.

Tot în cursul noului plan cincinal va lua ființă un combinat de sinteză grea a medicamentelor, care va produce antipirină și derivați, piramidon, noi sulfamide, vitamină C etc.

La începutul anului 1956, datorită sprijinului tehnico-științific și de producție primit din Uniunea Sovietică, a intrat în funcțiune Fabrica de antibiotice de lîngă Iași ; pe lîngă penicilină, acest mare și modern combinat va fabrica și alte antibiotice, ca : aureomicină, streptomicină, cloromicetină, precum și vitamina B_{12}. Pe lîngă sarea de potasiu a penicilinei, fabrica a început în ultimul timp și producția penicilin-procainei sub formă de comprimate, care poate fi administrată per oral, chiar la copii și sugari, precum și la fabricarea dicilinei (sarea de dibenziletilendiamină a penicilinei).

Evoluția rapidă a industriei noastre de medicamente a fost posibilă, datorită mai multor factori, și anume :

1. Ajutorul multilateral al Uniunii Sovietice, concretizat în regulamente tehnologice, specialiști, utilaj de producție și utilaj medical, materii prime în cantități considerabile și o bogată documentare.

2. Cunoașterea și însușirea experienței și realizărilor științei sovietice în domeniul medicamentului. Treptat, s-a trecut și la noi la o colaborare directă și permanentă între institutele de cercetări departamentale și cele ale Academiei R.P.R. cu colectivele de tehnicieni și muncitori de înaltă calificare din fabricile de medicamente. Cercetarea științifică în institutele de cercetări și în cele de învățămînt are astfel un alt conținut, rezultat — în acest domeniu — din cerințele tot mai mari de medicamente moderne și noi forme medicamentoase.

3. Valorificarea rațională a plantelor medicinale, prin recoltarea lor sistematică din flora spontană, ca și prin extinderea extracției principiilor active din plante cunoscute ca leacuri populare și folosite în practica străveche a poporului nostru.

4. Punerea în valoare a lucrărilor efectuate în trecut de cercetători izolați.

5. Asimilarea în producție a unor medicamente noi, apărute în țările cu un nivel mai înalt de dezvoltare tehnică.

6. Pregătirea unor cadre tehnice specializate în cercetarea şi producţia de medicamente.

Dezvoltarea continuă a industriei chimice şi a industriei noastre de medicamente are astăzi vaste perspective, prin valorificarea produselor din uzinele cocso-chimice, a gazelor petrolifere, a gazului metan, stufului din Delta Dunării, rezervelor mari de minereuri, ca : săruri de calciu, de magneziu, mangan, sodiu, precum şi folosirea ca resurse energetice a zăcămintelor de toriu şi uraniu etc.

Datorită acestor factori determinanţi, numărul sortimentelor noi de medicamente (materii prime şi forme finite) va creşte continuu, putîndu-se astfel răspunde cerinţelor terapeuticii şi standardului tot mai ridicat de asistenţă cu medicamente.

După cum am văzut, industria de medicamente, concomitent cu dezvoltarea industriei chimice, are perspective extrem de favorabile de dezvoltare. Acest fapt se va reflecta şi în ediţiile viitoare ale Farmacopeei Romîne, care vor conţine materiale tot mai bogate, mai interesante şi mai actuale.

Pentru a putea cuprinde sarcinile care se ivesc mereu în acest domeniu şi mai ales pentru a urmări calitatea medicamentului, Ministerul Sănătăţii a înfiinţat în iulie 1955, în cadrul Sfatului medical ştiinţific, Comitetul Farmacopeei, ca organ superior de îndrumare şi control în problema medicamentului.

Comitetului Farmacopeei, din care fac parte peste 30 de reprezentanţi ai ştiinţelor farmaceutice şi medicale, reprezentanţi ai institutelor, instituţiilor şi întreprinderilor a căror preocupări sînt legate de medicament, îi revin o serie de sarcini importante, dintre care menţionăm:

— redactarea noilor ediţii ale Farmacopeei, care trebuie să apară la intervale de 5 ani ;

— avizarea manualelor tehnice farmaceutice ;

— avizarea normelor interne ale produselor medicamentoase fabricate şi a metodelor de control analitic etc.

Încă de pe acum au fost pregătite numeroase monografii destinate primului supliment al ediţiei a VII-a a Farmacopeei.

Colectivele care vor elabora suplimentele ediţiei a VII-a şi ediţia a VIII-a a Farmacopeei Romîne vor avea la dispoziţie un material documentar din ce în ce mai bogat.

Astfel, în 1955 a apărut, sub auspiciile Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, volumul al II-lea al Farmacopeei Internaţionale, care tinde mai ales la unificarea metodicii de control al medicamentelor, prevăzută în farmacopeele naţionale.

În curînd va apărea şi ediţia a IX-a a Farmacopeei U.R.S.S., precum şi alte farmacopee. Toate acestea vor permite o documentare şi o concepţie şi mai juste în activitatea de elaborare a viitoarelor suplimente şi ediţii periodice ale Farmacopeei Romîne.

Specialiştii din institutele de cercetări şi institutele de învăţămînt, ca şi farmaciştii practicieni, sînt chemaţi să colaboreze permanent la redactarea acestui îndreptar fundamental pentru activitatea lor.

Ţinînd seama de posibilităţile nelimitate de creaţie în domeniul medicamentului, oamenii de ştiinţă şi practicienii farmacişti, medicii, chimiştii tehnologi, vor putea contribui tot mai mult la ridicarea continuă a nivelului de asistenţă medico-sanitară a ţării noastre.

Cu forțe unite, oamenii de știință, alături de tehnicienii din întreprinderi și de practicienii din instituțiile de sănătate publică, vor contribui la concretizarea ideilor marilor noștri înaintași Babeș, Marinescu, Cantacuzino, Hepites și a ideilor generoase ale marelui Pasteur, exprimate prin cuvintele: „Cred cu tărie că știința și pacea vor triumfa asupra ignoranței și războiului, că popoarele se vor uni, nu ca să distrugă, ci ca să construiască, și că viitorul va aparține celor care vor fi făcut cel mai mult pentru omenirea în suferință".

Conf. **E. Pușcaru**

РЕЗЮМЕ

VII ИЗДАНИЕ РУМЫНСКОЙ ФАРМАКОПЕИ

В октябре 1956 г. вышло в свет VII издание Румынской фармакопеи.

По этому случаю, 2 ноября 1956 г., в помещении фармацевтического факультета Медико—фармацевтического института в Бухаресте состоялся симпозион, на котором выступили: П.Ионеску—Стоян, указавший, на важность этого события для всего фармацевтического сектора; он говорил также о заслугах почившего профессора К.Н.Ионеску, состоявшего председателем Комитета по составлению фармакопеи; Л.Конивер говорил на тему „Новое издание румынской фармакопеи„; Г.Чиоголя говорил „О работе комиссий по пересмотру румынской фармакопеи", а Е.Пушкару говорил о „Перспективах для разработки будущих дополнений и выпуска VIII издания румынской фармакопеи."

RÉSUMÉ

L'APPARITION DE LA VII-ème ÉDITION DE LA PHARMACOPÉE ROUMAINE

La nouvelle édition de la Pharmacopée Roumaine, vient de paraître au cours du mois d'octobre 1955.

Un symposion a eu lieu à cette occasion le 2 novembre 1956, à la Faculté de pharmacie de Bucarest,au cours duquel ont pris la parole: le maître de conférences P. Ionescu-Stoian, qui, après avoir montré l'importance de cet événement pour tout le secteur pharmaceutique de notre pays a élogié la mémoire du regretté professeur C. N. Ionescu, président du Comité de la Pharmacopée, le pharmacien L. Coniver qui a présenté la nouvelle édition de la pharmacopée Roumaine", le maître de conférences Gh. Ciogolea, qui a discouru sur les „Aspects de l'activité des commissions de révision de la Pharmacopée Roumaine", le maître de conférences E. Pușcaru, qui a exposé les „Perspectives dans le travail d'élaboration des futurs suppléments et de la VIII-ème édition de la Pharmacopée Roumaine.

SUMMARY

PUBLICATION OF THE VIIth EDITION OF THE RUMANIAN PHARMACOPOEIA

The new edition of the Rumanian Pharmacopoeia was issued in October 1956.

On this occasion, a symposion was held on November 2nd, 1956, at the Bucharest Faculty of Pharmacy. The assembly was addressed by: Assist. Prof. P. Ionescu-Stoian, who, after laying stress on the importance of this event for the whole pharmaceutic profession in this country, delivered a commemorative speech in honour of the regretted Professor C. N. Ionescu, president of the Pharmacopoeia Committee; pharm. L. Coniver, who introduced the „New Edition of the Rumanian Pharmacopoeia"; Assist. Prof. Gh. Ciogolea, who spoke about „Aspects in the work of the commissions for the revision of the Rumanian Pharmacopoeia"; and Assist. Prof. E. Pușcaru, who developed the theme „Prospects in the work for the elaboration of future supplements and of the VIIIth edition of the Rumanian Pharmacopoeia."

ZUSAMMENFASSUNG

ERSCHEINEN DER 7. AUFLAGE DES RUMÄNISCHEN ARZNEIBUCHES

Im Laufe des Monats Oktober 1956 erschien die neue Auflage des rumänischen Arzneibuches.

Aus diesem Anlass fand am 2. November 1956 ein Symposium in der pharmazeutischen Fakultät statt, bei dem Dozent P. Ionescu-Stoian das Wort ergriff, der, nachdem er die Bedeutung dieses Ereignisses für den ganzen Pharmaziesektor in unserem Lande hervorhob, das Andenken des verstorbenen Professors C. N. Ionescu, ehemaliger Vorsitzender des Arzneibuchausschusses wertachtete; dann sprach Apoth. I. Conimer über „Die neue Auflage des rumänischen Arzneibuches"; Dozent Gh. Ciogolea sprach zum Thema „Über die Tätigkeit der Revisionskommission des rumänischen Arzneibuches" und Dozent E. Pușcaru über „Die Arbeitsaussichten in der Ausarbeitung der zukünftigen Ergänzungen und der 8. Auflage des rumänischen Arzneibuches".

Despre unele probleme actuale ale învățămîntului și sectorului farmaceutic în Republica Populară Polonă [1]

După o scurtă trecere în revistă a etapelor parcurse pînă de curînd de asistența medicală și aprovizionarea populației cu medicamente în Polonia, autorul arată că după al doilea război mondial s-a resimțit necesitatea unei reforme radicale, care să conducă la organizarea ocrotirii sănătății publice.

Bineînțeles că această reformă a trebuit să includă și sectorul farmaceutic, atît în ceea ce privește pregătirea unui număr mai mare de cadre tehnice, cît și extinderea unităților farmaceutice destinate aprovizionării țării cu medicamentele necesare.

În continuare, autorul prezintă sarcinile profesionale ale farmaciștilor, pe care le grupează astfel:

1. prepararea medicamentelor de bază, adică obținerea compușilor chimici, precum și organizarea cultivării și recoltării plantelor medicinale;
2. analizarea medicamentelor din punctul de vedere al identității, purității, normelor prevăzute în farmacopee etc.;
3. pregătirea preparatelor galenice și a formelor farmaceutice cele mai adecvate;
4. distribuirea de către farmacii, în rîndurile populației a produselor gata preparate.

Pînă la introducerea în terapeutică a medicamentelor de sinteză, toate aceste sarcini erau îndeplinite de farmacist în farmacie.

Pînă la sfîrșitul secolului al XVIII-lea și chiar începutul secolului al XIX-lea, laboratoarele farmaciilor erau singurele care aprovizionau cu chimicale laboratoarele științifice ale universităților și politehnicilor.

Abia în secolul al XIX-lea, laboratoarele marilor farmacii s-au transformat în fabrici chimico-farmaceutice. Uzinele chimice Merck, Schering, Heyden și altele, astăzi bine cunoscute, au luat naștere din laboratoarele chimice ale farmaciilor.

Primii alcaloizi, glicozide și alți compuși vegetali au fost descoperiți și obținuți de farmaciști în laboratoarele farmaciilor.

Marile fabrici chimico-farmaceutice, puternic utilate, realizînd chimicalele mai bine și mai ieftin, micile laboratoare ale farmaciilor au încetat să mai producă chimicale. De asemenea, și producția materiilor prime vegetale a fost preluată de marile firme de drogherii, care furnizau ușor tuturor farmaciilor materiile prime necesare.

În ultimul timp, laboratoarele farmaciilor au încetat să producă substanțe de bază, iar farmaciștii au încetat să fie pionierii chimiei. În schimb, au crescut obligațiile farmaciștilor în domeniul analizei și controlului medicamentelor și materiilor prime medicamentoase. Rolul lor în acest domeniu nu s-a redus, ci mai curînd a crescut. În prezent, industria farmaceutică fabrică mii de substanțe medicamentoase și de preparate sintetice noi, care trebuie identificate și analizate, în ceea ce privește puritatea și toxicitatea lor.

De aceea — subliniază autorul — farmacistul de astăzi trebuie să fie foarte bine pregătit și un analist multilateral.

De asemenea, farmaciștii trebuiau să verifice ei înșiși identitatea și calitatea medicamentelor folosite în laboratoarele chimice ale farmaciilor, înzestrate cu toți reactivii și aparatura indicată de farmacopee.

În ce privește preparatele galenice, acestea erau produse de fiecare farmacie în cantitățile necesare nevoilor proprii.

În Polonia populară, după naționalizarea farmaciilor (1951), toate aceste obligații au fost preluate de stat, căruia i-a revenit sarcina să aprovizioneze cu medicamente temei-

[1] După prof. P. Muszynski: *Farmacja Polska*, 1956, nr. 5.

nic verificate întreaga rețea de unități farmaceutice, acestea urmînd să le livreze publicului sub formă de produse gata condiționate.

Pentru aceasta, s-a revizuit nomenclatura numeroaselor preparate existente, care, deși susținute de o mare reclamă, s-au dovedit cu o valoare terapeutică dubioasă. Din noianul de asemenea specialități s-au introdus în „Lista oficială a medicamentelor pentru farmaciile de stat" numai preparatele încercate, cu valoare terapeutică sigură, mai ales cele care puteau fi produse în țară imediat sau în viitorul apropiat. Din grupa materiilor prime vegetale au fost eliminate, în măsura posibilului, toate „exoticele" pentru care au putut fi găsiți în flora indigenă corespondenți cu aceeași valoare terapeutică.

În prezent se importă numai medicamente noi și valoroase, dar și acestea, abia după verificarea eficacității lor în spitale și policlinici.

Chiar și produsele galenice, cum sînt tincturile, extractele, siropurile, unguentele etc., se prepară astăzi în laboratoare speciale și se distribuie farmaciilor sub formă finită.

Pentru a scuti farmaciile de analizarea fiecărui lot de medicamente ce li se livrează, în orașele mari au fost înființate laboratoare de control analitic.

Din obligațiile principale ale farmaciei sociale actuale face parte, aproape exclusiv, livrarea direct către populație a medicamentelor și prepararea unor amestecuri individuale pe baza prescripțiilor medicale. Aici joacă un rol important cunoașterea temeinică a medicamentelor eliberate, mai ales a toxicității și dozajului lor.

Autorul arată că, față de noua organizare a sectorului farmaceutic și de actuala poziție a farmacistului, se impune și reforma corespunzătoare a învățămîntului farmaceutic universitar.

Astfel, el consideră că actualul program, care are la bază programul francez din 1920, a fost depășit și nu mai corespunde cerințelor ocrotirii sănătății publice din Polonia populară.

În ultimii cîtiva zeci de ani s-au realizat mari progrese în domeniul chimiei organice, a biochimiei, fitochimiei, precum și în metodele fizico-chimice de cercetare a compușilor organici și anorganici.

De aceea, după părerea autorului, în Polonia populară este absolut necesară introducerea învățămîntului farmaceutic universitar de 5 ani. Primii 4 ani ar trebui să cuprindă pregătirea generală a studentului, iar anul V să fie destinat adîncirii cunoștințelor în cadrul unei anumite grupe de discipline, deci pentru specializare.

Cîmpul de activitate al farmaciștilor nu trebuie să fie astăzi numai farmacia, ci și institutele și laboratoarele centrale care se ocupă cu controlul și analiza medicamentelor livrate de farmacii spitalelor și populației, laboratorul de preparare a medicamentelor chimice și galenice, cultivarea, selecționarea și aclimatizarea plantelor medicinale.

De asemenea, trebuie avut în vedere faptul că studiile farmaceutice cuprind și învățămîntul asupra produselor alimentare, microbiologia și igiena. Farmaciștii specializați în aceste domenii vor deveni tehnicieni competenți în unitățile sanitaro-antiepidemice.

Autorul crede că pentru început ar trebui să existe patru ramuri de specializare:

1. Chimică (sinteza, analiza și tehnologia compușilor chimico-farmaceutici);
2. Botanico-farmacognostică (cultivarea, recoltarea, selecționarea și aclimatizarea plantelor medicinale, precum și fitochimia);
3. Farmaceutico-galenică (farmacia aplicată, chimia alimentară, organoterapia și chimia toxicologică);
4. Analitică și farmaceutică, cuprinzînd cele mai recente metode de cercetare în domeniul medicamentelor, executarea rețetelor, conservarea produselor farmaceutice, legislația sanitară, organizarea sanitară și farmaceutică, planificarea aprovizionării cu medicamente a farmaciilor.

Cea din urmă grupă de specialiști și cea mai numeroasă va lucra, după absolvirea practicii profesionale, în posturi de conducere în farmacii sau în administrația farmaceutică.

După cum conducătorul unui cît de mic spital nu poate fi decît un medic, și nu un felcer sau o îngrijitoare, tot așa, conducătorul farmaciilor publice și de spitale trebuie să fie un farmacist diplomat cu toate calificările științifice, sub a cărui conducere și control să-și poată executa munca personalul tehnic auxiliar.

Desigur, însă, că pentru introducerea unor programe de studii noi și lărgite vor trebui dezvoltate rațional și corespunzător laboratoarele facultăților farmaceutice din Polonia.

În concluzie, autorul arată că trebuie avut în vedere faptul că în Republica Populară Polonă rolul farmacistului este diferit de rolul farmacistului din țările capitaliste.

De aceea, încă în acest cincinal trebuie să se facă o reformă a programului de învățămînt al farmaciștilor, prin introducerea specializării, iar legat de aceasta trebuie lărgit și amenajat corespunzător spațiul facultăților de farmacie.

Farm. *V. Florea*
Institutul de cercetări farmaceutice

ANTIBIOTICELE DIN GRUPA TETRACICLINEI

H. Naumann

Die Pharmazie (Pharmazeutische Praxis) (R.D.G.), 1956, nr. 6, p. 41

Din această grupă fac parte: 1) clortetraciclin (aureomicina); 2) oxitetraciclin (teramicina) și 3) tetraciclin (hostaciclin, tetracin etc.).

Toate aceste trei produse sînt antibiotice cu un spectru larg, avînd cea mai puternică acțiune antibacteriană și fiind cele mai polivalente. Totuși, la administrarea *per os*, importanța lor este diminuată de faptul că îngrădesc dezvoltarea normală a florei intestinale. Mica diferență care există în compoziția chimică a celor trei antibiotice le imprimă totuși unele deosebiri chimice, fizice și farmacologice.

Toate antibioticele grupei tetraciclinelor sînt substanțe amfotere, care, cu acizii și bazele, formează săruri solubile. Reacția de diferențiere pentru cele trei substanțe este următoarea: 0,5—1 mg antibiotic, care poate fi amestecat și cu substanțe-tampon sau cu corective ale gustului, se tratează cu 2 ml acid sulfuric concentrat. Colorația albastră-închis (care trece repede în oliv-închis) este caracteristică pentru clortetraciclin, roșu-carmin pentru oxitetraciclin și violet pentru tetraciclin.

Proprietățile aureomicinei. Aureomicina este cunoscută sub formă de clorhidrat, borat, precum și ca săruri de calciu. Clorhidratul este de culoare galbenă-aurie, stabil la aer, sensibil la lumină; este solubil în 75 p. apă și în circa 560 p. alcool, în 100 p. soluție izotonică de clorură de sodiu; insolubil în acetonă, cloroform, dioxan și eter. În stare uscată, aureomicina este termostabilă. Soluțiile apoase de clorhidrat au un pH = 2,8—2,9 și pot fi conservate timp de 14 zile. În mediu alcalin, aureomicina se descompune ușor, în timp ce în mediu acid este mult mai stabilă.

Proprietățile teramicinei. Atît substanța ca atare, cît și clorhidratul, sînt pulberi cristaline galbene, inodore; la lumină solară se închid la culoare. În stare uscată, antibioticul este foarte stabil și poate fi păstrat la temperatura camerei timp de 2 ani. Este greu solubil în apă, solubil în etanol, metanol, acetonă; insolubil în eter. Clorhidratul este foarte solubil în apă, mai greu în etanol și metanol, insolubil în cloroform și eter. pH-ul unei soluții în concentrație de 1% este de 2,5.

Proprietățile hostaciclinei. Atît substanțele ca atare, cît și clorhidratul și sarea de calciu, sînt substanțe galbene, cristaline, fără miros. Substanța ca atare este stabilă la aer, se dizolvă greu în apă, ușor în alcool, insolubilă în cloroform și eter. Rezistă la încălzire la 100°. Clorhidratul este higroscopic și solubil în 10 p. apă și 100 p. alcool insolubil în cloroform și eter. pH-ul soluției în concentrație de 1% este de 2,5.

RECEPTURA CU PENICILINĂ

H. Naumann

Die Pharmazie (Pharmazeutische Praxis) (R.D.G.), 1956, nr. 1, p. 1

Din cele șase tipuri de penicilină, cea mai stabilă formă este penicilina G. Sărurile alcaline ale penicilinei sînt termostabile în stare cristalină. Sînt ușor solubile în apă, soluții izotonice de clorură de sodiu și soluții de glucoză; greu solubile în alcool, insolubile în acetonă, cloroform și eter, în uleiuri grase și în ulei de parafină. Soluțiile apoase, chiar prin tamponare la pH = 6—7, sînt puțin stabile.

Substanțele care inactivează penicilina și cu care, deci, nu poate fi amestecată sînt cele care conțin una sau mai multe funcții de alcool primar (de pildă: etanolul, glicerina, polietilenglicolul, postonalul), oxidanții, urmele de metale grele (Ca, Pb, Zn, Hg, Fe), acizii și bazele, iodul și iodurile, iodoformul, vitamina B și vitamina C, acidul lactic, acidul salicilic, cisteina, tragacanta.

Medicamentele care nu alterează penicilina și pot fi administrate în amestecuri cu acest antibiotic sînt: sulfonamidele, anestezina, rezorcina, ihtiolul, sulful precipitat, papaverina, atropina, pilocarpina, fizostigmina, scopolamina, efedrina, tripaflavina, rivanolul, pelidolul, tripsina.

Unguente. După ultimele considerații ale științei, o sterilizare prealabilă a excipientului de unguent, precum și prepararea aseptică a unguentului însuși, nu mai sînt condiții esențiale. Puritatea sărurilor de penicilină aflate în comerț oferă o garanție suficientă pentru stabilitate, în cazul cînd s-a evitat umiditatea la prepararea unguentului cu penicilină.

Se propune următoarea formulă de unguent cu penicilină, a cărui valabilitate este de 6 luni, la temperatura camerei:

Penicilină G sodică . . .		0,06 g
Ulei de parafină		10,00 g
Eucerinină anhidră . .	ad.	100,00 g

Unguentele emulsionate asigură un efect dermatologic mai ridicat, dar necesită măsuri speciale pentru stabilizare.

Formula propusă pentru Farmacopeea Germană VII este următoarea :

Penicilină G sodică . . .		0,06 g
Ester metilic al acidului p. oxibenzoic		0,10 g
Unguent emulgator . . .		30,00 g
Soluție sterilă de citrat de sodiu	ad.	100,00 g

Esterul p. oxibenzoic se dizolvă la fierbere în soluția de citrat de sodiu. Unguentul emulgator se topește pe baia de apă și se adaugă prin amestecare 59,84 g din soluția apoasă caldă, amestecînd pînă la răcire. Penicilina se dizolvă în restul soluției apoase răcite (10 g) și se amestecă la rece în unguent. Se păstrează 7 zile și se prepară extemporaneu.

Pentru elaborarea unguentului cu penicilină și sulfamidă, se indică următoarea formulă :

Penicilină G sodică . . .		0,06 g
Badional		5,00 g
Apă bidistilată sterilă . .		45,00 g
Eucerinină anhidră . .	ad.	100,00 g

Unguentul se prepară la rece și are o durată de valabilitate de 10 zile.

Unguente oftalmice. Se propune un unguent concentrat cu penicilină, din care, la nevoie se prepară unguentul oftalmic în concentrația prescrisă :

Penicilină G sodică . . .	0,60 g
Ulei de parafină . . .	9,40 g
Vaselină albă	90,00 g

Unguentul se poate conserva timp de 6 luni și are o concentrație de 10 000 u.i./g. Se păstrează în vase bine închise.

Concentrația unguentelor oftalmice în penicilină este de obicei între 1 000 și 5 000 u.i./g, putînd ajunge, în caz de infecții grave, la 25 000—100 000 u.i./g.

Se amestecă la nevoie cu sulfonamide 50 mg/g sau cu medicamente cunoscute în oftalmologie (atropină, pilocarpină, eserină și scopolamină).

Soluții oftalmice. Se execută cu apă bidistilată sterilă în concentrație de 1 000—2 500 u.i./ml, chiar și 5 000—10 000 u.i./ml.Nu se vor adăuga săruri de metale grele (sulfat de zinc, azotat de argint, acetat bazic de plumb), nici acid boric.

Pudre. Ca excipient se folosește de obicei lactoza ; se poate folosi, însă, și oxidul de magneziu, licopodiul sau talcul. Se recomandă o deosebită atenție la gradul de uscare al acestor substanțe, ca și la ambalajul adecvat pentru conservarea pudrei. Este de preferat ca operația amestecării să se facă în lumină ultravioletă sau, dacă aceasta nu este posibil, excipientul să fie ținut în prealabil la etuvă la 100°.

Farm. *I. Cruceanu*

NOI PICĂTOARE NORMALE PENTRU PRACTICA FARMACEUTICĂ

I. Nemedy și F. Valeri Selmeci

Acta Pharmaceutica Hungarica (R.P.U.), 1956, nr. 1, p. 27

Prin utilizarea în farmacie a pipetelor picătoare pentru ochi, greutatea apei distilate la 20° este, în medie, cu 31—39% mai mică decît greutatea dată de picătoarele normale, iar la utilizarea sticlelor picătoare, cu 35—82% mai mare.

Greutatea picăturilor de apă distilată la 20°, obținute cu picătoarele recomandate de autori, corespunde totdeauna cerințelor Farmacopeei Ungare V.

O NOUĂ METODĂ PENTRU OBȚINEREA PREPARATELOR DE DROJDIE

I. Bayer, I. Ellö și K. Katina

Acta Pharmaceutica Hungarica (R.P.U.), 1956, nr. 1, p. 37

Pentru prepararea drojdiei uscate, autorii au preconizat metoda deshidratării cu acetonă. Drojdiile, conținînd circa 75% apă, sînt amestecate cu de trei ori cantitatea de acetonă. Precipitatul se filtrează și se spală pe filtru cu acetonă. Se presează și apoi se usucă în etuvă la 100°. Drojdiile astfel uscate nu conțin enzime.

ACȚIUNEA BACTERIOSTATICĂ A SEMINȚELOR VEGETALE ASUPRA UNOR SPECII DE GERMENI PATOGENI

L. Ferenczi

Acta Pharmaceutica Hungarica (R.P.U.) 1956, nr. 3, p. 122

Prin cercetările sale, autorul a constatat că semințele anumitor specii vegetale sînt puternic atacate de specii de ciuperci producătoare de mucegai, în timp ce cele ale altor specii vegetale nu sînt atacate de loc. Situații asemănătoare se observă și în cazul bacteriilor. Pentru a dovedi prezența fitoncidelor în semințele care rezistă la acțiunea microorganismelor, autorul a întreprins cercetări amănunțite, bazate pe metoda difuzimetrică, pe medii de cultură de agar-agar, față de *Staphilococcus aureus* și *Shigella Flexneri VI*.

Astfel, examinînd 350 de specii din 40 de familii de vegetale, autorul a stabilit că semințele sau germenii a 41 de specii din 14 familii vegetale conțin substanțe bacteriostatice. Acțiunea bacteriostatică a semințelor se manifestă, în majoritatea cazurilor, numai față de germenii gram-pozitivi, dovedind deci o selectivitate clară

Substanțele bacteriostatice se află în toate

cazurile, cu excepţia speciilor *Fraxinus*, în tegumentul şi în endocarpul seminţelor.

Extracţia şi identificarea substanţelor bacteriostatice sînt în curs de cercetare.

PREPARAREA PEPSINEI CRISTALIZATE

G. A. Leodikova

Probleme de chimie medicală (U.R.S.S.), 1956, nr. 1, p. 53

Se dizolvă 100 g pepsină industrială în 250 ml alcool de 25⁰ şi se filtrează printr-un filtru pliat ; filtratul obţinut se tratează cu un volum egal de sulfat de magneziu.

Se formează un precipitat care se filtrează la trompă, obţinîndu-se 85 g produs, care se dizolvă apoi în 200 ml alcool de 25⁰, apoi soluţia se filtrează şi se aduce, prin adăugarea acidului sulfuric 10/n, la pH = 1,8.

Soluţia obţinută se amorsează cu pepsină cristalizată ; se obţine întîi un gel dens, care, fiind păstrat la temperatura camerei timp de o săptămînă, se transformă în cristale albe aciculare. Cristalizarea poate să aibă loc şi fără amorsare, dar durează mai mult.

Din 100 g materie primă (cu 50% umiditate) se obţin 18—20 g pepsină.

Recristalizarea se face prin metoda Nortrop : precipitatul se dizolvă în alcool de 20⁰ şi se aduce la pH = 4.

Soluţia obţinută se acidulează cu acid sulfuric 10/n ; cristalizarea începe imediat, obţinîndu-se un produs identic pepsinei preparate de Nortrop.

Farm. dr. *V. Cuculescu*

EFECTUL DIFERIŢILOR AGENŢI DE CONSERVARE ASUPRA MICROORGANISMELOR IZOLATE DIN SIROPURILE ALTERATE

Schimmel J., Husa J. W.

Journal American Pharmaceutical Association, Sci. Ed., 1956, nr. 4, p. 204

S-a controlat, întrebuinţînd tehnica culturilor pure, activitatea a opt agenţi de conservare chimici şi a 126 de proporţii diferite de doi, trei, patru, cinci esteri ai acidului p.hidroxibenzoic faţă de microorganismele izolate din siropurile farmaceutice. De asemenea, s-au efectuat studii de conservare, timp de 60 de zile, la siropul U.S.P. prevăzut în Farmacopeea Americană şi diluat (42,5% zaharoză gr./vol.) în două condiţii diferite.

Articolul expune experienţele efectuate, arătînd, în concluzii, că toţi agenţii chimici testaţi conservă siropul U.S.P. păstrat la lumina solară timp de 60 de zile. De asemenea, s-a stabilit că activitatea amestecurilor de esteri este aditivă, manifestîndu-se uneori concomitent, atît în culturile microbiene, cît şi în testele de conservare. Se recomandă, pentru conservarea siropului U.S.P., utilizarea o.fenilfenolului şi p.hidroxibenzoatului de propil 1 : 15 000 şi 1 : 5 000 şi a unui amestec de cinci p.hidroxibenzoaţi 1 : 7 500.

TEHNOLOGIA MODERNĂ A BAZELOR DE UNGUENTE. EVALUAREA COMPARATIVĂ A BAZELOR

Mutimer N. M. şi colaboratorii

Journal American Pharmaceutical Association, Sci. Ed., 1956, nr. 4, p. 212

Se expun criteriile de selecţionare a bazelor de unguente, criterii care trebuie stabilite numai prin evaluarea comparativă a mai multor factori, cum sînt : difuziunea consistenţa şi stabilitatea fizico-chimică a medicamentului, precum şi caracteristicile de manipulare şi fabricaţie.

Se descriu metoda de dializă şi două metode de extracţie pentru compararea caracteristicilor de difuziune a medicamentului, metode pentru măsurarea factorilor care determină consistenţa, discutîndu-se valoarea comparativă a diferitelor baze, din punct de vedere al stabilităţii şi fabricaţiei. Se lucrează cu Plastibase, un gel hidrocarbonat cu structură unică, care posedă caracteristici de difuziune superioare, fiind şi mai moale ; se descrie prepararea unui unguent de penicilină în Plastibase.

O NOTĂ ASUPRA VALORII ANTISEPTICE A ANUMITOR PASTE DE PECTINĂ

Bone N. J., Poe F. C.

Journal of American Pharmaceutical Association, Sci. Ed., 1956, nr. 5, p. 350

Se determină efectele antiseptice ale cîtorva agenţi medicamentoşi utilizaţi în dermatologie în pastele de pectină, comparîndu-se valoarea antiseptică a fenolului încorporat în unguentul U.S.P. (prevăzut în Farmacopeea Americană) şi pasta de pectină.

Se prezintă stabilitatea pastelor cu diferiţi agenţi medicamentoşi. Autorii descriu pe scurt formulele şi metoda de testare microbiologică.

Mariana Georgescu

CHIMIA TRITERPENELOR

Bouché R.

Journal de Pharmacie de Belgique, 1955, nr. 1—2, p. 1

Autorii prezintă un studiu aprofundat al triterpenelor, substanţe înrudite chimic cu sterolii, arătînd şi importanţa studierii a-

cestor produși naturali, atît pentru confirmarea unor ipoteze biologice, cît și pentru sintetizarea unor produse interesante din punct de vedere biochimic, terapeutic sau pur teoretic.

Articolul este împărțit în cîteva capitole mari : definiție, metode de cercetare (chimice și fizice), structură și, în sfîrșit, clasificarea triterpenelor în patru grupe (ultima fiind constituită din triterpenele încă neclasate), divizate la rîndul lor în subgrupe, în funcție de structura chimică. Fiecare grupă începe cu prezentarea unor generalități, valabile pentru toți produșii grupei respective, și diferitele funcții caracteristice. În continuare, se discută originea și proprietățile fizico-chimice ale principalilor reprezentanți ai tuturor grupelor, insistîndu-se asupra structurii chimice și a interpretării acesteia.

Lucrarea, completată cu 181 de indicații bibliografice, constituie un excelent material documentar pentru cei care se preocupă de chimia terpenelor.

HETEROZIZII PLANTEI *STROPHANTUS PREUSII* G.4 666

Ruppol E., Turkovic I.

Journal de Pharmacie de Belgique, 1955, nr. 7—8, p. 221

Se expun date amănunțite asupra extragerii, purificării și caracteristicilor prezentate de următoarele principii glucozidice, izolate din semințele de *Strophantus Preusii,* G.4 666 : periplocimarin, allo-periplocimarin (sub formă de acetat), emicimarin (în urme), periplocin și emicin (acesta din urmă fiind descris pentru prima dată), ca și asupra periplogeninei (genină corespunzînd tuturor glucozizilor menționați).

DOZAREA HEXILREZORCINEI ȘI STABILITATEA FORMELOR SALE FARMACEUTICE

Bosly J.

Journal de Pharmacie de Belgique, 1955, nr. 3—4, p. 109

Plecînd de la o metodă de dozare a rezorcinei în prezență de benzonaftol, pusă la punct de același autor, se efectuează dozarea hexilrezorcinei, folosind următoarea tehnică : peste 5 ml soluție apoasă (conținînd 0,2—1,2 mg hexilrezorcină) se adaugă 5 ml soluție de acid iodic (15 : 100); după 30 de minute se adaugă 5 ml soluție de acetat de sodiu 20%. Se extrage cu 6 ml benzen, iar după decantarea acestuia se măsoară intensitatea colorației cu un spectofotometru.

Aplicînd această metodă de dozare la comprimatele și capsulele conținînd soluție uleioasă de hexilrezorcină, s-a constatat că prima formă este stabilă ; în schimb, conținutul în hexilrezorcină al soluției uleioase scade treptat, ea regăsindu-se parțial, chiar după 6 luni, în pereții capsulelor.

În concluzie, autorul propune înlocuirea cu diverse zaharuri a glicerinei folosite la prepararea capsulelor. Masa astfel obținută întîrzie migrarea hexilrezorcinei din soluția uleioasă în capsulă.

STUDIUL CHIMIC AL SAPONINEI CONTINUTĂ DE *SPERGULARIA MARGINATA KITTEL (Spergularia media* L. Presl.) PLANTĂ CU CARE SE FALSIFICA *POLYGALA SENEGA* L.

Bouché R.

Journal de Pharmacie de Belgique, 1955, nr. 5—6, p. 169

Studiind planta *Spergularia marginata* Kittel (cu care este deseori falsificată *Polygala senega* L.), autorul prezintă, în prima parte a lucrării sale, caracteristicile botanice, chimia și repartiția geografică a acestei plante. Întrucît, pentru decelarea eventualelor falsificări se consideră absolut necesară cunoașterea compoziției chimice a drogului, se procedează la extragerea și purificarea principiului activ (spergulasaponina), stabilirea principalelor sale proprietăți, ca și a produselor sale caracteristice, care sînt cele de hidroliză : pe de o parte, genina și pe de altă parte, zaharurile.

Bazîndu-se pe rezultatele acestui studiu, autorul a pus la punct o metodă calitativă și semicantitativă, simplă, specifică și sensibilă, prin care se poate decela prezența spergulasaponinei și a spergulageninei în preparatele oficinale de *Polygala senega.*

CONTRIBUTII LA OBȚINEREA DERIVAȚILOR ANTIHISTAMINICI

Despre diferitele metode de sinteză ale substanțelor de tipul N.benzedril, N.benzilpiperazină

Morren H., Strubbe H.

Journal de Pharmacie de Belgique, 1955, nr. 7—8, p. 239

Autorii prezintă cîteva metode de sinteză care conduc la obținerea unor compuși de structura 1 - benzedril - 4 - aralcoil-piperazin. Unii din acești compuși constituie produse farmaceutice cu o însemnată valoare terapeutică.

Farm. *Elena Aiteanu*

Din sumarele revistelor de specialitate străine

Aptecinoe delo, nr. 4/1956: Munca științifică de cercetare în domeniul tehnologiei formelor medicamentoase; Noua compoziție a excipienților pentru supozitoare, în a căror constituție intră esteri ai acidului stearinic; Determinarea cantitativă a sintomicinei și levomicetinei în preparate și amestecuri medicamentoase; Alcaloizi din licopodiu; Cîteva probleme de organizare privind practica lucrărilor de tehnologie a formelor medicamentoase; O nouă reacție de culoare pentru antipirină.

Aptecinoe delo, nr. 5/1956: Studiul recepturii în farmaciile din R.S.S. Uzbekă; Întrebuințarea acțiunii bactericide a razelor ultraviolete în practica farmaceutică; Date experimentale privind metodele aseptice, folosite într-o farmacie din Moscova la prepararea cîtorva forme medicamentoase; Un procedeu volumetric pentru determinarea bismutului în diverși compuși și amestecuri medicamentoase; O metodă exactă pentru determinarea cantitativă a piramidonului; Despre metodica determinării saponinelor în castane; Acumularea substanțelor active în *Chelidonium majus*.

Farmacia (Sofia) nr. 1/1956: Despre acordarea primului ajutor în farmacie; Studiul polarității și aplicarea acestuia în analiza medicamentelor; O nouă contribuție la sinteza papaverinei; Cercetări asupra acțiunii-depozit a soluțiilor de penicilină cu piramidon, gluconat de calciu și novocaină; Determinarea cantitativă, la fotometrul Pulfrich, a acidului salicilic; Cum lucrează colectivul Farmaciei nr. 7 din Sofia; O metodă de recuperare a dopurilor de plută; Despre emulsia uleioasă pectoderm.

Farmacia (Sofia) nr. 2/1956: Despre calitatea produselor industriei noastre de medicamente; Folosirea penicilinei în combinație cu soluție de colargol și apă boricată.

Farmacia (Sofia) nr. 3/1956: Metode pentru perfecționarea cadrelor farmaceutice; Despre conservarea produselor farmaceutice; Unele date în legătură cu productivitatea muncii în rețeaua farmaceutică; Studiu asupra unor incompatibilități medicamentoase și forme farmaceutice care prezintă dificultăți tehnice la preparare; Globule vaginale cu penicilină; Dinamica extracției în infuzii și decocturi.

Acta Poloniae Pharmaceutica, nr. 6/1956: Metoda simplificată de determinare microbiologică a valorii biologice a hidrolizatelor de proteină utilizate în nutriție intravenoasă; Sclerotul germinat de secară cornută, materie primă pentru alcaloizi; Proprietățile hipotensive ale plantei *Humulus lupulus*.

Farmacja Polska, nr. 8/1956: Activitatea biologică a rizomului de valeriană și conținutul acestuia în ulei volatil, în al doilea an de dezvoltare a plantei; Determinarea cantitativă a feniletilbarbituricelor și a N-metilacetamidei în soluție injectabilă.

Farmacja Polska, nr. 9/1956: Chimia prohamazulenei și a hamazulenei; Despre problema specializării în prezent și viitor a farmaciștilor polonezi.

Acta Pharmaceutica Hungarica, nr. 1/1956: Aplicarea metodei Schulek cu bromcian la determinarea compușilor de mercur; Noi modele de picurătoare pentru obținerea picăturilor normale; Cercetarea diferitelor calități de tartrați de ergotamină.

Acta Pharmaceutica Hungarica, nr. 2/1956: Extragerea alcaloizilor din beladonă cu ajutorul ultrasunetului; Date asupra preparării emulsiilor prin agitare.

Acta Pharmaceutica Hungarica, nr. 3/1956: Dozarea acidului ascorbic prin metoda cerimetrică; Separarea și extragerea ergometrinei din secară cornută; Date despre higroscopicitatea excipienților absorbanți pentru unguente; Acțiunea bacteriostatică a semințelor vegetale asupra agenților patogeni; Despre glucozidul neidentificat, aflat în preparatele de lanatozid C.

Acta Pharmaceutica Hungarica, nr. 4/1956: Determinarea ampermetrică a zincului din preparatele farmaceutice; Determinarea cantitativă a compușilor de zinc din preparatele farmaceutice, prin titrarea complexometrică; Analiza pilulelor de sulfat feros preparate cu ajutorul glucozei; Reacția soluțiilor de glicerină boricată.

Magyar Kémiai Folyóirat, nr. 7/1956: Dozarea conținutului în alcaloid și a fracțiunii acide a fosfatului de ergotoxină în solvenți neapoși; Sinteza unor derivați dihidrochinolinici cu acțiune anestezică locală; Reactivitate dublă și tautomerie.

Din Pharmazie, nr. 1/ 1956: Un excipient de unguent lavabil, pe bază de polietilenglicol; Controlul pansamentelor; Determinarea gravimetrică a clorhidratului de 3 (dimetil-amino-3-propil) 10-dibenzofenotiazin (megafen); Identificarea morfinei și papaverinei cu ajutorul polarografiei oscilografice; Contribuție la determinarea chimică a eficacității foilor de digitală; Spe-

cii de *Rauwolfia*, importante din punct de vedere farmaceutic.

Die Pharmazie, nr. 2/1956 : Sinteza steroizilor ; Insulina şi soluţiile de insulină ; Noi cercetări despre azulene şi producători de azulen ; Polarografia oscilografică în analiza farmaceutică şi controlul medicamentelor ; Noi alcaloizi din secară cornută; Prepararea extractelor de secară cornută ; Cercetări electroforetice şi polarografice asupra preparatelor de ACTH ; Cercetări farmacologice asupra plantei *Rheum palmatum* L. ; Despre pericolul de accidente în farmacie.

Die Pharmazie, nr. 3/1956 : Contribuţii la identificarea glicolilor şi a glicerinei ; Contribuţii la cunoaşterea azulenelor ; Analiza organoleptică.

Die Pharmazie, nr. 4/1956 : Cercetări fizico-chimice asupra dextranului ; Cercetări asupra conţinutului în teofilină din *Folia Theae ;* Acţiunea caracteristică fiziologico-vegetală a unui antibiotic ; Aerosoli medicamentoşi.

Die Pharmazie, nr. 5/1956 : Despre aminoacizii şi aminele din secara cornută ; Cu privire la analiza unor derivaţi fenotiazinici folosiţi în terapeutică.

Die Pharmazie, nr. 6/1956 : O metodă pentru dozarea chimică a amestecurilor de digitoxină şi gitoxină şi a drogurilor de digitală ; Despre dozarea morfinei din capetele de mac sau a fragmentelor lor ; Dozarea fotometrică a g-strofantinei alături de zahăr invertit, în soluţii apoase, după extracţia cu alcool etilic.

Die Pharmazie, nr. 7/1956 . Progresele polarografiei în farmacie ; Despre tablete ; Refractometria în farmacie.

Die Pharmazie, nr. 8/1956 : Noi cercetări asupra structurii proteinelor ; Polarografierea ureei şi a tioderivaţilor ei ; Analiza sistematică a alcaloizilor cu ajutorul cromatografiei pe hîrtie ; Prepararea soluţiilor pentru perfuzii cu PAS sodic.

Die Pharmazie, nr. 9/1956 : Contribuţii la determinarea sulfului în preparatele farmaceutice ; Determinarea narcotinei şi a hidrastinei pe cale polarografică ; Privire generală asupra nalorfinei ; Analiza cantitativă prin cromatografia pe hîrtie a lichidelor biologice din organism ; Cercetări farmacognostice asupra plantelor ce conţin prohamazulenogen.

Annales Pharmaceutiques Françaises nr. 2/1956 : Dozarea biologică a activităţii probelor de calicreină.

Annales Pharmaceutiques Françaises nr. 3/1956 : Procedeu de izolare al narcotinei, tebainei şi codeinei în cursul extracţiei morfinei prin metoda Kabay ; Aplicarea electroforezei pe hîrtie, pentru identificarea şi controlul drogurilor vegetale şi a formelor lor farmaceutice ; Întrebuinţarea iepurelui ca martor pentru controlul tratamentelor anticoagulante de lungă durată ; Biochimia cobaltului.

Annales Pharmaceutiques Françaises nr. 4/1956 : Reacţiile de identificare a trei tetracicline.

Arzneimittel-Forschung, nr. 1/1956 : Analiza preparatelor de clorofilă din comerţ; Acţiunea farmacologică a laxativelor în legătură cu constituţia lor chimică ; Studii comparative asupra efectelor asemănătoare muscarinei, acetilcolinei, nitrocolinei, furtretonium-ului şi altor cîteva baze de amoniu cuaternare ; Cercetări comparative asupra derivaţilor solubili de teofilină ; De la cocaină la novocaină.

Arzneimittel-Forschung, nr. 2/1956 : Cercetarea scăderii toxicităţii antibioticelor bazice produse de *Streptomyces ;* Stimularea psiho-fizică după administrarea amestecurilor de digitaloizi ; Un nou solvent injectabil (glicofurolul) ; O nouă metodă pentru determinarea cantităţilor mici de combinaţii cuaternare de amoniu.

Arzneimittel-Forschung, nr. 3/1956 : Stereochimia tropan-alcaloizilor ; Combinaţiile acetilenei cu acţiune terapeutică ; Cercetări bacteriologice în legătură cu vitamina T.

Arzneimittel-Forschung, nr. 4/1956 : Medicamente mutagene ; Chimia fracţiei „gitalin" ; Farmacologia „gitalinei" ; Cercetarea experimentală a sulfoterapiei ; Asupra farmacologiei sulfatului şi a pantotenatului de streptomicină.

Arzneimittel-Forschung, nr. 5/1956 : Vaccinarea preventivă contra poliomielitei ; Orientările moderne în cercetarea carcinogenezei chimice ; Fermenţii proteolitici endogeni şi însemnătatea lor ; Despre acţiunea tifoanelor medicinale antireumatice.

Arzneimittel-Forschung, nr. 6/1956 : Un principiu activ din *Drosera rotundifolia ;* Identificarea cu ajutorul cromatografiei pe hîrtie a heparinei şi a heparinoidelor ; Identificarea procainei în lichidele din corp şi în ţesuturi ; Originea şi întrebuinţarea noţiunii „principii tonice amare".

Arzneimittel-Forschung, nr. 8/1956 : Activitatea sulfatului de streptomicină, sulfatului de dihidrostreptomicină şi a penicilinei, singure sau în combinaţii ; Acţiunea

antialergică și antiflogistică a azulenei: Cercetări asupra mersului acțiunii derivaților de nitrofuran; Cercetări comparative asupra atropinei, papaverinei și clorurii de 3,4-dimetoxifenil-1-dimetilamino-4-fenilbutan; Eritromicina; Metodă-test pentru identificarea acțiunii de potențare a reserpinei asupra barbituricelor.

Arzneimittel-Forschung, nr. 10/1956: Rescinamin, al doilea alcaloid sedativ din *Rauwolfia serpentina;* Cercetări asupra descreșterii vitezei de descompunere a acidului adenosintrifosforic; Cercetări comparative asupra unor derivați noi hidrosolubili ai teobrominei și teofilinei; Bazele teoretice ale farmacologiei moleculare; Rețeaua (pînza) păianjenului ca metodă pentru cercetarea substanțelor cu acțiune nervoasă centrală.

Archiv der Pharmazie, nr. 8/1956: Separarea, cu ajutorul adsorbției, a insaponifiabilului în bazele de unguente; Studiu critic asupra preparatelor de clorhidrat de emetină întrebuințate în comerț.

Archiv der Pharmazie, nr. 9—10/1956 Derivate purinice substituite la funcția bazică; Contribuții la determinarea chimică a tetraciclinelor.

Journal of Pharmacy and Pharmacology, nr. 1/1956. Indicații asupra metabolismului medicamentelor; Dozarea camforului în preparatele farmaceutice.

Journal of Pharmacy and Pharmacology, nr. 6/1956: Aplicațiile tehnice ale schimbătorilor de ioni; Rășinile schimbătoare de ioni în medicina clinică; Polarografia unor derivați ai purinei; Studii asupra intoxicațiilor cronice cu coloranți alimentari; Acțiunea bactericidă a amestecurilor săpun-fenol.

Journal of Pharmacy and Pharmacology, nr. 7/1956: Alcaloizii din *Rauwolfia;* O nouă metodă de dozare în mediu neapos a acizilor barbiturici și a unor preparate comerciale; Analiza heparinei; O comparație *in vitro* între acțiunea sulfatului de dextran și heparină, în diversele faze de coagulare a sîngelui.

Journal of Pharmacy and Pharmacology, nr. 8/1956: Interpretarea testelor de sterilitate; Tehnica testării sterilității; Activitatea anticoagulantă a sulfatului de dextran; Purificarea cromatografică și dozarea prin spectrofotometrie în ultraviolet a hidrastinei și a berberinei în extractul fluid de *Hidrastis;* Notă asupra farmacologiei reserpinei.

Journal of Pharmacy and Pharmacology, nr. 9/1956: Absorbția percutanată; Dozarea microbiologică a vitaminei B_{12} în extractele de ficat.

Journal of Pharmacy and Pharmacology, nr. 10/1956: Principii biochimice în farmacie; Rezistența substanțelor cristaline la sterilizarea gazoasă; Examinarea cauciucului folosit pentru astuparea flacoanelor cu soluții injectabile; Cercetări asupra compactității pulberilor; Reologia emulsiilor ulei în apă, I. Efectul concentrației constituenților; O sursă de erori la analiza sărurilor de stricnină și a preparatelor respective.

Journal of American Pharmaceutical Association Sci. Ed., nr. 8/1956: Derivați ai salicilamidei; Studiu comparativ asupra acțiunii antibioticelor în bazele de unguente de tip miscibil cu apă și de tip gras: Drageifierea tabletelor prin compresie; Titrarea în mediu neapos a PAS-ului și a PAS-ului sodic și a unor preparate comerciale.

Journal of American Pharmaceutical Association Sci. Ed., nr. 9/1956: Izolarea colinei și a betainei; Determinarea reserpinei; Producerea de pilule solubile în apă; Studiul asupra analizei radiometrice a fenobarbitalului.

Farm. *Viorica Florea*

ACTIVITATEA PE ANUL 1956 A CERCULUI DE REFERATE AL FARMACIŞTILOR DE CIRCUIT ÎNCHIS DIN BUCUREŞTI

În cursul anului 1956, la Cercul de referate al farmaciştilor de circuit închis din Capitală au fost prezentate 40 de referate (în cadrul raioanelor), 4 referate (în cadrul şedinţelor pe Capitală) şi alte 19 referate ţinute la unităţile sanitare (14 la Spitalul „Bernath Andrei" şi 5 la Spitalul unificat de tuberculoză „Chirurgie osoasă").

Planul de activitate al cercului nostru nu a fost însă îndeplinit, datorită faptului că la întocmirea lui nu s-a ţinut seamă de volumul de muncă mărit din lunile de vîrf, de planificări, inventare sau de perioada de concedii.

Participarea la şedinţe a fost în medie cam de 50—60% din totalul de farmacişti; ca raioane fruntaşe cităm raioanele „23 August" şi „Tudor Vladimirescu".

Activitatea pe 1956 scoate în evidenţă preocuparea cadrelor farmaceutice pentru cunoaşterea medicamentelor noi, pentru iniţierea în progresele terapeutice, pentru discutarea aspectelor actuale şi de perspectivă ale profesiunii noastre.

Conştienţi de rolul pe care îl are farmacistul în acţiunea complexă de vindecare a celui suferind, referenţii au urmărit ca, la alegerea subiectelor, să nu se limiteze numai la aspecte de tehnică farmaceutică, ci să trateze şi probleme de farmacologie, completate cu documentare clinică.

Cel mai mare număr de lucrări a fost constituit din referate generale, apoi prezentări de medicamente indigene şi străine, şi acţiunea lor terapeutică, probleme de tehnică farmaceutică şi de control al medicamentului, organizare farmaceutică, discuţii în jurul învăţămîntului şi profesiunii de farmacist. Dacă în lucrările susţinute nu s-au remarcat prea mult aspecte originale, ele s-au dovedit în schimb deosebit de utile pentru informarea farmaciştilor. Referatele mai interesante ţinute la nivel raional au fost selecţionate şi expuse pe Capitală, într-un cadru lărgit, iar cele care îmbrăcau şi un caracter de originalitate s-au trimis pentru programare, Secţiei farmacie din Filiala Bucureşti.

În prima şedinţă pe 1956 a Cercului de referate, farmacista şefă a Capitalei, Constanţa Andrei, a prezentat o notă bibliografică despre marele savant rus I. P. Pavlov, de la moartea căruia se împlineau 20 de ani, iar farm. N. Maximescu a expus referatul „Acţiunea unor substanţe asupra activităţii reflex-condiţionate". Referatul a cuprins, după partea introductivă, date cu privire la acţiunea farmacodinamică şi toxică a unor medicamente (sedative, hipnotice etc.), interpretate în lumina teoriei reflexelor condiţionate.

La Casa de educaţie sanitară au fost de asemenea susţinute referate pe Capitală, urmate de filme documentare. Astfel, farm. Eugenia Milcu şi farm. Dorina Ţuchel au vorbit despre „Nitrofuran" (proprietăţi fizico-chimice, farmacodinamice, posologie şi utilizare în diverse forme farmaceutice). Referatul a mai conţinut rezultatele clinice obţinute cu acest produs în diverse spitale. Această lucrare, serios documentată, a mai fost expusă în cîteva şedinţe raionale.

Dr. H. Reich, farm. Goldştein şi laborant Ana Bobeş au prezentat lucrarea „Contribuţii la studiul stimulilor biogeni din nămolul de la Techirghiol", care, după ce a fost discutată în şedinţa pe Capitală, a fost susţinută şi în cadrul Filialei Bucureşti a Societăţii ştiinţelor medicale, Secţia farmacie. Lucrarea, care constituie un exemplu de colaborare dintre medici şi farmacişti, urmează să fie completată cu cercetări chimice, biologice şi clinice asupra stimulilor biogeni din nămolul de la Techirghiol.

În problema medicamentelor noi, au prezentat referate: farm. Florian, de la Spitalul „V. Roaită", farm. Lovinescu de la Spitalul „Şt. Stîncă" şi farm. Zoe Musta de la Spitalul „Colentina".

De asemenea, farm. Eugenia Petrescu, de la Clinica de boli contagioase a Spitalului „Colentina", subliniază, în cadrul altui referat, importanța medicamentelor neuroplegice, prezentînd generalități despre antihistaminicele de sinteză, pentru ca apoi să vorbească de grupa fenotiazinei, și în special de fenergan.

Despre medicamentele tonicardiace a vorbit, în cadrul raionului „1 Mai", farm. Ecaterina Bucur, iar despre medicamente antihelmintice, farm. Rozalia Oșanu, în cadrul raionului „T. Vladimirescu".

Problema formelor farmaceutice cu antibiotice a constituit obiectul cîtorva referate larg dezbătute, din care cităm : „Aspecte generale ale antibioticelor" de farm. Sanda Stinghie, „Tratamentul cu antibiotice la copii" de farm. Evdochia Andronescu, „Antibioticele în tuberculoză" de farm. Aneta Stoica etc.

Despre „Homeopatie" și „Farmacia homeopată" s-a vorbit în cadrul raioanelor T. Vladimirescu și I. V. Stalin. Deosebit de interesante și vii au fost discuțiile purtate la ședința din raionul „T. Vladimirescu", unde au participat, pe lîngă farmaciști, și reprezentanți ai medicinei homeopate și alopate.

În problema vitaminelor, farm. Madi Daniel, din raionul „23 August" a expus generalități, iar farm. Ana Voicu din raionul „N. Bălcescu" a vorbit despre vitaminele complexului B.

O prezentare interesantă a constituit-o referatul „Ierburi de vrajă și descîntec în terapeutica modernă" de farm. dr. I. Alexe.

În problema radioactivității și a izotopilor folosiți în medicină, au referat farm. M. Calțaru, la Spitalul „Colentina", și farm. Davidescu, la raionul Tudor Vladimirescu.

Despre „Acizii aminați", cu prezentarea cîtorva medicamente mai importante din această grupă, a vorbit, în cadrul raionului „1 Mai", farm. V. Economu.

La Spitalul „Brîncovenesc" s-au prezentat o serie de referate legate de practica profesională, cu privire la „Aspectele chimice, acțiunea farmacodinamică și formele farmaceutice ale sulfamidelor" de farm. A. Moldoveanu, „Despre hidrazida acidului izonicotinic" de farm. Beca Davidescu, iar „Despre perfuziile cu PAS" a vorbit farm. Viorica Gherasim.

La Spitalul „Colțea", farm. Lefteriu a prezentat un referat despre „Acțiunea medicamentelor anticoagulante, mai ales în chirurgie, relevînd valoarea terapeutică a produsului indigen „Trombarin", verificată clinic în serviciul de chirurgie al acestui spital.

Despre un alt medicament romînesc, „Hipoveralul", a vorbit, în raionul „T. Vladimirescu", farm. V. Papinian.

În raionul „23 August", una din ședințele de referate a fost consacrată unei singure teme : soluțiile injectabile. În cadrul acestor ședințe, au fost prezentate lucrările : „Sterilizarea soluțiilor injectabile și a unguentelor" de farm. Oană ; „Izotonizarea soluțiilor injectabile și stabilizarea soluțiilor sterile de PAS sodic și de luminal sodic" de farm. Atanasiu ; „Pirogenitatea soluțiilor injectabile, o cauză a frisoanelor" de farm. N. Maximescu ; „Toxicitatea PAS-ului în administrarea intravenoasă, sub formă de perfuzie" de farm. E. Vespremeanu.

Tot în raionul „23 August", la inițiativa farmacistei coordonatoare Georgeta Sion, s-a ținut un ciclu de șase ședințe de referate, în cadrul cărora s-au expus din cunoștințele noi însușite la cursurile de specializare pentru analiza și controlul calității medicamentului și la cursurile pentru masa de analize ; au referat farmaciștii Guralivu și Maximescu.

La Spitalul „Colentina", farm. C. Avram a prezentat, tot în problema mesei de analiză, referatul „Masa de analiză și controlul medicamentelor preparate în cîteva farmacii din Moscova".

În raionul „Gheorghe Gheorghiu-Dej", la Spitalul „Colțea", farm. Macri a ridicat o interesantă problemă de orientare profesională, care va fi publicată în numărul 3 al revistei, la rubrica „probleme în discuție".

Din cele expuse, reiese că activitatea cercului de referate al farmaciștilor de circuit închis din Capitală a fost în general destul de susținută, dar, așa cum am arătat, fără o contribuție egală din partea tuturor raioanelor.

Sîntem convinși că în cursul anului 1957 vom reuși să desfășurăm o activitate cu mult mai rodnică, care va contribui în mod real la ridicarea calificării profesionale a farmaciștilor bucureșteni.

Farm. *N. Maximescu*

INFORMARE

Între 5 și 11 mai a. c. va avea loc primul Congres național de științe medicale, organizat de Academia R.P.R., Ministerul Sănătății și Societatea științelor medicale.

Comitetul de organizare al Congresului este compus din:

Prof. *C. I. Parhon*, membru al Academiei R.P.R., președinte de onoare al Academiei R.P.R.

Prof. *Tr. Săvulescu*, membru al Academiei R.P.R., președinte al Academiei R.P.R.

Prof. *Șt. M. Milcu*, membru al Academiei R.P.R., prin secretar al Academiei R.P.R.

Prof. *Șt. S. Nicolau*, membru al Academiei R.P.R., președinte al Secției științelor medicale a Academiei R.P.R.

Prof. *N. Gh. Lupu*, membru al Academiei R.P.R., director al Institutului de terapeutică al Academiei R.P.R.

Prof. *N. Hortolomei*, membru al Academiei R.P.R.

Conf. *Voinea Marinescu*, Ministru Sănătății și al Prevederilor Sociale.

Prof. *M. Nasta*, membru al Academiei R.P.R., președinte al Societății științelor medicale din R.P.R.

Prof. *D. Combiescu*, membru al Academiei R.P.R.

Prof. *A. Kreindler*, membru al Academiei R.P.R., director al Institutului de neurologie „I. P. Pavlov".

Prof. *I. Țurai*, membru corespondent al Academiei R.P.R., locțiitor al Ministrului Sănătății și Prevederilor Sociale.

Conf. *I. Foni.*

Lucrările Congresului se vor desfășura în ședințe plenare și în ședințe de secții, precum urmează: Secția de fiziologie; Secția de medicină internă și chirurgie; Secția de neurologie și endocrinologie; Secția de inframicrobiologie, microbiologie și parazitologie.

În Secția de fiziologie se va prezenta raportul „Mecanismele de reglare cortico-viscerale" (raportori: acad. Gr. Benetato și prof. O. Sager, membru corespondent al Academiei R.P.R.) și un coraport privind „Farmacodinamia nespecifică. Concepția lui D. Danielopolu în farmacodinamie" (raportor: prof. I. I. Nițescu).

În cadrul Secției de medicină internă și chirurgie se va dezbate problema bolii reumatismale. Acad. N. Gh. Lupu și colaboratorii vor prezenta raportul: „Boala reumatismală, Etio-patogenie, clasificare, diagnostic"; acad. C. I. Parhon și colaboratorii vor prezenta raportul: „Legătura dintre reumatism și glandele endocrine"; prof. I. Nicolau, membru corespondent al Academiei R.P.R. și colaboratorii vor susține

raportul: „Reumatismul infantil, caracterele sale“; acad. prof. dr. A. Moga și colaboratorii vor prezenta raportul: „Profilaxia și tratamentul medical complex al reumatismului“; acad. prof. dr. N. Hortolomei și colaboratorii raportul: „Tratamentul chirurgical al stenozei mitrale“; acad. prof. dr. Al. Rădulescu și colaboratorii: „Tratamentul ortopedico-chirurgical al bolii reumatismale“.

Secția de neurologie și endocrinologie va avea drept tematică: „Epifiza — glandă endocrină“ (raportor: acad. prof. dr. Șt. Milcu“; „Epilepsia“ (raportori: acad. prof. A. Kreindler și colaboratorii).

În cadrul Secției de inframicrobiologie, microbiologie și parazitologie vor fi prezentate rapoartele: „Hepatitele infecțioase inframicrobiene“ (raportori: acad. prof. dr. St. S. Nicolau); „Aspecte clinice ale hepatitei epidemice“ (coraportori: prof. dr. S. Iagnov, membru corespondent al Academiei R.P.R. și colaboratorii); „Principii și metode de bază ale eradicării malariei. Eficacitatea relativă și limitele unei metode primare „unice“ de combatere. Reducerea endemiei malarice în R.P.R. în raport cu folosirea combinată a ambelor metode primare de combatere din 1947 pînă în 1955“ (raportori: acad. prof. dr. M. Ciucă și colaboratorii); „Leptospirozele. Studii și cercetări făcute în R.P.R.“ (raportori: acad. prof. dr. D. Combiescu și colaboratorii).

Ședințele plenare de secții vor fi urmate de ședințe de comunicări, vizite la institutele medicale de specialitate, demonstrații, ședințe de filme medicale și reuniuni între specialiști.

Limbile de lucru ale congresului sînt: limba romînă, rusă, franceză, engleză, germană și italiană.

La acest congres vor participa delegați din numeroase țări străine, precum și un număr mare de personalități medicale și medici din țara noastră.

În afara delegaților la congres, cei ce doresc să participe, sînt rugați să se adreseze filialelor regionale ale Societății științelor medicale pentru informații.

Sediul de desfășurare a Congresului: București, Facultatea de științe juridice, Bulevardul 6 Martie, nr. 64.

Secretariatul congresului funcționează în București. Casa oamenilor de știință, Piața Kuibîșev nr. 9.

COMITETUL DE ORGANIZARE

E 2159
R
KAT
REFERALVA
Institut de Documentare Tehnică
BUCUREȘTI
ОБМЕН - CHERE
VYMENA - WYMIANA
TAUSCH - СМЕНА

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII ȘTIINȚELOR MEDICALE DIN R.P.R.

3

mai — iunie 1957

EDITURA MEDICALĂ — STR. ARISTIDE BRIAND, 7
BUCUREȘTI

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor responsabil: Conf. E. PUŞCARU
Redactor responsabil adjunct: Farm. ELENA AITEANU
Secretar de redacţie: Farm. GRAZIELLA BAICU-HEGYESI

MEMBRI

Col. farm. dr. C. APREOTESEI, farm. E. BUNEA, farm. V. CIOCANELEA, farm. dr. D. GR. CONSTANTINESCU, farm. M. DUICULESCU, farm. dr. P. GOTTERBARM-Timişoara, farm. dr. C. ICHIM-Iaşi, prof. N. IOANID, conf. P. IONESCU-STOIAN, prof. I. MANTA-Cluj, prof. C. MAIOROVICI-Cluj, prof. L. MARTONFI-Tg. Mureş, farm. N. MAXIMESCU, prof. GH. NICULESCU, farm. dr. N. POPOVICI farm. G. RACZ-Tg. Mureş, farm. D. TUDORAN, farm. I. VOICULESCU Timişoara

EDITURA MEDICALĂ
Str. Aristide Briand nr. 7
Telefoane: 3.61.06 — 6.48.89 — 3.15.89
Bucureşti

Könyvtár
TULAJDONA

FARMACIA

REVISTĂ A SOCIETĂȚII ȘTIINȚELOR MEDICALE

Redacția: București, Str. Progresului nr. 8 — Telef. 4.10.82

ANUL V MAI 3 IUNIE 1957

SUMAR

Pag.

Farm. C. CSEDÖ, Tg. Mureș — „Zilele farmaceutice" ale Regiunii Autonome Maghiare 195

REFERATE GENERALE

Dr. MAUR NEUMAN — Hidrazida acidului izonicotinic și derivații ei. 200

Farm. dr. V. CUCULESCU — Despre aerosoli 208

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Prof. E. KOPP, farm. E. RACZ-KOTILLA, Tg. Mureș — O nouă metodă de determinare gravimetrică a morfinei sub formă de complex morfină-vanadiu-molibden 212

Farm. dr. M. STERESCU, farm. S. FACLER — Încercări pentru identificarea și dozarea alcaloizilor din secară cornută prin cromatografia pe hîrtie 217

Farm. T. BERGER, farm. FL. GAGIU, chimist CL. SCHÖNBERGER, Cluj — Cercetări pentru sintetizarea unor noi derivați ai acidului izovalerianic 224

Dr P. GHEORGHIU, farm. O. BOJOR — Observații preliminare asupra proprietăților antibiotice ale ciupercii *Sclerotinia Sclerotiorum* . . 228

Farm. dr. A. CONSTANTINESCU — Determinarea suprafeței specifice a cărbunelui adsorbant 232

Farm. P. GĂLĂȘANU, dr. T. CRIȘAN, dr. I. STREZA, dr. R. SBEREA, Timișoara — Prepararea unui extract injectabil de organe, cu activitate hialuronidazică 237

Farm. M. COTRĂU, C. COTRĂU, Iași — Un caz de otrăvire cu bioxid de carbon într-o fîntînă părăsită 243

TEHNICĂ. RAȚIONALIZAREA MUNCII

Farm. H. BERAL — Despre unele incompatibilități farmaceutice . . 249

Farm. ELISABETA DUMITRESCU — Necesitatea înlocuirii uleiului de parafină în instilațiile nazo-faringiene 256

ORGANIZARE FARMACEUTICĂ. SCHIMB DE EXPERIENȚĂ

Farm. GH. DĂIANU, Baia-Mare — Schimb de experiență cu regiunea Cluj. 260

PROBLEME ÎN DISCUȚIE

Farm. E. BUNEA — Aspecte critice privind stagiul de practică în farmacii al studenților Facultății de farmacie din București . 264

Farm. C. MACRI — Spre o nouă orientare a profesiunii de farmacist. 268

ISTORIA FARMACIEI. FARMACOPEEA

Farm. ST. GH. CIULEI, Iaşi — Regulamentul Organic, prima lege de organizare a farmaciei romîneşti. 272
Conf. E. PUŞCARU, farm. ELENA DEMETRESCU — Criterii pentru alegerea metodelor de control şi dozare a substanţelor medicamentoase din Farmacopeea Romînă Ediţia a VII-a. . . . 276

MEDICAMENTELE NOASTRE

*** — Oxiuran; Belafital; Dormital 281

RECENZII. REFERATE. NOTE

DIN LITERATURA UNIVERSALĂ DE SPECIALITATE

„Zilele farmaceutice" ale Regiunii Autonome Maghiare

Farm. C. Csedö, Tîrgu-Mureş

Primele „Zile farmaceutice" ale Regiunii Autonome Maghiare, organizate de Societatea ştiinţelor medicale din R.P.R., Secţia farmacie, Sfatul popular al Regiunii Autonome Maghiare, Secţia sănătate, Facultatea de farmacie şi Oficiul farmaceutic regional „Centrofarm", s-au desfăşurat la Tîrgu-Mureş, între 10 şi 12 decembrie 1956.

În afara invitaţilor din Regiunea Autonomă Maghiară, au mai participat peste 100 de delegaţi ai sectorului farmaceutic din toată ţara, ca şi reprezentanţi ai diferitelor instituţii şi institute: Direcţia generală farmaceutică, Consiliul de conducere al Societăţii ştiinţelor medicale, Facultăţile de farmacie din Bucureşti şi Cluj, Comitetul Farmacopeei, Institutul de cercetări farmaceutice şi control al medicamentului, Institutul de cercetări chimico-farmaceutice, Facultatea de chimie a Universităţii Bolyai din Cluj etc.

„Zilele farmaceutice" au avut scopul de a prezenta ediţia a VII-a a Farmacopeei Romîne, cîteva referate generale asupra unor probleme actuale ale profesiei, precum şi noile lucrări originale efectuate în cadrul Facultăţii de farmacie din Tîrgu-Mureş.

În afara şedinţelor festive de deschidere şi de încheiere a „Zilelor farmaceutice", cînd au fost prezentate referate cu caracter general, cele patru şedinţe ştiinţifice au fost consacrate următoarelor teme:

1. Farmacopeea Romînă ediţia a VII-a;
2. actualităţi din domeniul tehnologiei farmaceutice;
3. metode de analiză pentru diferite preparate farmaceutice;
4. noi rezultate obţinute în domeniul farmacologiei.

De asemenea, în programul acestei manifestări ştiinţifico-profesionale a fost cuprinsă şi vizitarea unor farmacii de circuit închis şi deschis, a Laboratorului regional de control al medicamentului, a diferitelor laboratoare ale Facultăţii de farmacie, ca şi biblioteca-muzeu Teleky, muzeul comemorativ Bolyai, diferite monumente istorice etc.

În şedinţa de deschidere din dimineaţa zilei de 10 decembrie, prezidată de prof. T. Andrásofszky, rectorul Institutului medico-farmaceutic din Tg. Mureş, farm. G. Rácz, decanul Facultăţii de farmacie, a expus conferinţa intitulată „Problemele învăţămîntului farmaceutic".

Caracterizînd evoluţia învăţămîntului farmaceutic, conferenţiarul arată că, astăzi, spre deosebire de situaţia din trecut, se acordă o grijă şi o atenţie deosebită formării viitorului farmacist.

Cu toate acestea, o analiză temeinică a două aspecte importante ale învăţămîntului nostru de astăzi (legătura dintre studiile universitare şi

practica farmaceutică şi posibilitatea aplicării în diferite domenii de activitate a cunoştinţelor dobîndite în facultate) scoate la iveală o serie de greutăţi, care nu au putut fi încă înlăturate.

Pentru remedierea acestor aspecte deficitare se fac o serie de propuneri, printre care :

— realizarea unei legături organizate a cadrelor didactice cu viaţa unităţile farmaceutice, de care acestea sînt în prezent destul de străine ;

— includerea în programa analitică a anilor II şi III a unei jumătăţi de zi pe săptămînă de practică profesională în farmacii, remediindu-se astfel actuala situaţie, cînd primul contact al studentului cu farmacia propriu-zisă are loc abia după anul IV ;

— înlocuirea actualului sistem privind examenul de stat cu verificarea, de către o comisie complexă, a cunoştinţelor teoretice generale ale absolventului, insistîndu-se asupra orientării acestuia în problemele de practică profesională ;

— repartizarea viitorului farmacist, după terminarea celor nouă semestre de studii, în domeniul de activitate în care va fi încadrat după absolvire, cu menţiunea de a efectua obligatoriu şi stagiul în farmacie.

Al doilea referat general, intitulat „Realizările recente în domeniul farmacologiei“, expus de lector Gh. Feszt, a evidenţiat trei laturi caracteristice ale evoluţiei farmacologiei : îmbogăţirea arsenalului terapeutic cu noi substanţe medicamentoase ; stabilirea unor metode terapeutice moderne, impuse de apariţia noilor medicamente şi schimbările survenite în orientarea ştiinţifică a farmacologiei. Caracterizînd cîteva grupe farmacodinamice noi, mai importante, conferenţiarul expune unele probleme de bază ale antibioticelor şi chimioterapicelor de sinteză, discutînd mai pe larg despre medicamentele neuroplegice, cardio-vasculare, antidiabetice perorale etc., ca şi despre problema şi perspectivele medicaţiei citostatice, antitumorale.

Discuţiile care au avut loc pe marginea primului referat au fost deosebit de vii, antrenînd un mare număr de participanţi, atît din cadrul forurilor de conducere, cît şi farmacişti din reţea, ceea ce dovedeşte că problema învăţămîntului farmaceutic, legat de actuala situaţie a cadrelor, frămîntă intens întreaga profesiune şi reclamă o grabnică şi justă soluţionare.

În şedinţa din după amiaza zilei de 10 decembrie, un colectiv format din conf. Z. Hankó, prof. L. Mártonfi, farm. E. Vajna, E. Rácz Kotilla, L. Adám, E. Szánthó şi Z. Csath a prezentat ediţia a VII-a a Farmacopeei Romîne, după ce — mai întîi — conf. Z. Hankó a evocat cu durere pierderea a patru membri iluştri ai Comitetului Farmacopeei, decedaţi înainte de apariţia noii ediţii : prof. I. Vintilescu, farm. dr. E. Belcot, farm. dr. I. Polovrăgeanu şi prof. C. N. Ionescu, membru corespondent al Academiei R.P.R.

Discuţiile care au avut loc s-au axat pe trei aspecte şi anume :

— obiecţiuni critice asupra unor capitole, metode şi date tehnice incluse în noua ediţie ;

— propuneri concrete de modificare, completare sau eliminare a anumitor prevederi cuprinse în Farmacopee ;

— măsuri organizatorice şi tehnice care trebuie să preceadă aplicarea practică a noilor dispoziţii şi metode adoptate.

Prezidiul şedinţei, constituit din membri ai Comitetului Farmacopeei : conf. E. Puşcaru, farm. dr. L. Coniver, farm. dr. H. Varcovici, farm. dr. V. Ciocănelea, farm. dr. V. Cucu, farm. I. Solomon a răspuns în mod detaliat întrebărilor puse, dînd numeroase explicaţii şi lămuriri.

Lucrările „Zilelor farmaceutice“ au continuat în ziua de 11 decembrie, cu prezentarea comunicării „Contribuţii la mascarea gustului neplăcut al unor medicamente“ de conf. Z. Hankó, Z. Csath, I. Hickel, I. Páll. Autorii au stabilit, în urma experimentărilor făcute, că siropul de fructe de porumbar *(Prunus spinosa)* maschează gustul neplăcut al unei serii întregi de substanţe medicamentoase (săruri de cafeină, tiocol, antipirină, dionină, clorură şi bromură de calciu, bromură de potasiu etc.). În continuare, a fost expus referatul intitulat „Probleme actuale ale recepturii în reţeaua farmaceutică din Regiunea Autonomă Maghiară“ de farm. L. Adám şi E. Szánthó. Cu scopul de a contribui la uniformizarea metodelor de lucru şi de a îmbunătăţii calitatea medicamentelor magistrale, autorii au adunat din farmacii prescripţiile care prezentau dificultăţi la preparare, căutînd să stabilească şi să emită soluţiile cele mai raţionale. Rezultatele cercetărilor au fost cristalizate în 26 de reţete, care au fost comentate amănunţit.

În ciclul „Actualităţi în domeniul tehnologiei farmaceutice“ au mai figurat lucrările: „Observaţii în legătură cu obţinerea lecitinei pure şi conservarea ei“ [1] de conf. L. Balogh, B. Barabás şi L. Simon; „Prepararea soluţiei injectabile stabile şi nedureroase de gluconat de calciu“ de conf. Z. Hankó, în care se propune folosirea în acest scop a 0,01 g manită şi 0,00125 g novocaină (calculate la 1 g gluconat de calciu) şi „Valoarea sterilizării la rece în industrie“ de farm. V. Csutak.

A urmat apoi referatul „Noua organizare a farmaciei permanente din Tîrgu-Mureş“ [2] întocmit de farm. T. Horváth, conducătorul acestei unităţi. Farmacia, complet renovată, a fost deschisă cu ocazia „Zilelor farmaceutice“, fiind vizitată de numeroşi participanţi la consfătuire.

În cadrul şedinţei din după amiaza zilei de 11 decembrie, au fost prezentate următoarele referate generale şi lucrări experimentale: „Aplicarea microcristaloscopiei în analiza medicamentelor de natură anorganică şi organică“ de conf. P. Soós, L. Vîrf, A. Blaszek“ (completat cu numeroase proiecţii de microfotografii în culori, executate de autori), „O nouă metodă de dozare a sulfului din polisulfuri şi produsul *kalium sulfuratum pro balneo*“ şi „O nouă metodă pentru dozarea titrimetrică a produsului *kalium stibium sulfuratum aurantiacum*“ de prof. L. Mártonfi, L. Sarudi, L. Fűlöp, I. Giacomuzzi.

A urmat apoi un ciclu de lucrări originale din domeniul metodei cromatografice pe hîrtie: „Aplicarea schimbătorilor de ioni la pregătirea amestecurilor de aminoacizi“ de V. Blazsek, „Interacţiuni între aminoacizii glicină şi acid glutamic pe cromatograme circulare“ de T. Braun şi V. Blazsek, „Prezentarea unui reactiv nou, specific, al metioninei“ de V. Blazsek, „O nouă metodă de dozare gravimetrică a bismutului“ de acad. R. Ripan şi L. Vîrf, „O nouă metodă de determinare gravimetrică a morfinei sub forma complexului morfină-vanadiu-molibden“ [3] de prof. E. Kopp şi E. Rácz-Kotilla, „O metodă microchimică pentru determinarea alcaloizilor totali în extractul de beladonă“ de C. Csedö şi L. Fülöp.

Seria comunicările din această şedinţă s-a încheiat cu referatul general „Complexometria şi aplicaţiile ei în analiza produselor farmaceutice“ de A. Blazsek.

---

[1] Lucrarea a fost publicată în revista farmaceutică regională *Ertesitö*, nr. 2 din 1956.

[2] Referatul va fi publicat într-unul din numerele viitoare ale revistei „Farmacia“,

[3] Publicată în acest număr al revistei.

În discuțiile care s-au purtat a fost subliniată valoarea și actualitatea lucrărilor prezentate, parte dintre acestea figurînd și în tematica Institutului de cercetări farmaceutice din București.

În cadrul ședinței din 12 decembrie, prezidată de acad. D. Miskolczy, președintele Societății științelor medicale — Filiala Tîrgu-Mureș, au fost prezentate următoarele lucrări : „Antibioticele în receptură" de V. Kornhoffer, „Farmacologia și aplicările terapeutice ale noilor derivați fenotiazinici" de lector Gh. Feszt, „Reflex condiționat elaborat la hipotermia produsă prin largactil" de lector Gh. Feszt și A. Bérczi, „Suspendarea efectului unor medicamente cu acțiune asupra sistemului vegetativ prin largactil" de lector Z. Dézsi, prof. A. E. Lórincz și Cs. Hadnagy, „Cercetări în legătură cu acțiunea vitaminei B_{12} asupra respirației tisulare a ficatului" de conf. A. Eperjessy, conf. A. Kiss, T. Csegedy, Cs. Hadnagy și E. Horváth, „Despre acțiunea metilbisbetacloretilaminei hidroclorice asupra respirației tisulare" de conf. A. Kiss, A. Eperjessy, I. Csegedy și Cs. Hadnagy, „Situația actuală în cunoașterea compoziției chimice a secarei cornute" de prof. E. Kopp, „Rezultatele obținute în legătură cu analizele frunzelor de *Primula,* materie primă indigenă bogată în vitamina C" de L. Adám și I. Hickel, „Acțiunea extractelor de placentă asupra dezvoltării unor plante anuale" de G. Rácz și I. Füzi și „Aplicarea terapeutică a speciilor indigene de *Rumex* cu acțiune antimicrobiană" de Z. Kisgyörgy.

În program au mai figurat și următoarele două comunicări : „Problemele aprovizionării cu medicamente a populației din Regiunea Autonomă Maghiară" de farm. V. Sarudi, directorul Oficiului farmaceutic regional „Centrofarm", Tîrgu-Mureș, în care a fost expus sistemul folosit în aprovizionarea farmaciilor de circuit deschis, a cărui aplicare a condus la îmbunătățirea, nu numai a aprovizionării cu medicamente, ci și la simplificarea muncii administrative, atît în farmacii, cît și în depozit și „Materii prime pentru industria de medicamente în Regiunea Autonomă Maghiară" de farm. O. Nagy, în care se relevă, între altele, bogățiile naturale ale Regiunii Autonome Maghiare în talc, caolin, bentonită, șisturi bituminoase, diferite plante medicinale.

În ședința festivă de închidere, din după amiaza zilei de 12 decembrie, farm. Zs. Tatár a prezentat lucrarea „Figuri de farmaciști în literatura mondială".

La cuvîntul de închidere al acestei manifestații științifice s-au înscris numeroși participanți, care au ținut să-și exprime satisfacția pentru entuziasmul și seriozitatea cu care cadrele farmaceutice din Regiunea Autonomă Maghiară au înțeles să-și pună în slujba ridicării profesiei noastre toată competința, pregătirea și elanul lor creator.

Aceste discuții au scos în evidență trăsăturile caracteristice ale „Zilelor farmaceutice" din Regiunea Autonomă Maghiară :

— organizarea exemplară a programului și grija deosebită față de invitați ;

— colaborarea fructuoasă, la elaborarea lucrărilor, dintre cadrele didactice, farmaciști și medici ;

— nivelul științific al comunicărilor expuse, care deschid noi perspective în cercetarea științifică orientată spre practică ;

— atenția deosebită acordată stabilirii tematicii, în scopul atacării celor mai actuale probleme care preocupă pe farmaciștii practicieni.

„Zilele farmaceutice" au însemnat ultima manifestare ştiinţifică a farmaciştilor din Tîrgu-Mureş în anul 1956 cînd, în cadrul Secţiei de farmacie din Societatea ştiinţelor medicale, au fost prezentate 56 de conferinţe, dintre care 26 de lucrări experimentale proprii şi trei aparţinînd unor conferenţiari din alte centre. Concomitent cu această activitate ştiinţifică, s-au tipărit două numere ale revistei farmaceutice regionale *Ertesitö* şi s-au trimis spre publicare 22 de lucrări originale, care au apărut în diferitele reviste de specialitate.

Articol intrat în redacţie în februarie 1957.

„ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДНИ" В ВЕНГЕРСКОЙ АВТОНОМНОЙ ОБЛАСТИ РНР

К. Чедо

LES „JOURNÉES PHARMACEUTIQUES" DE LA RÉGION AUTONOME MAGYARE

C. Csedö

THE „PHARMACEUTIC DAYS" OF THE HUNGARIAN AUTONOMOUS REGION

C. Csedö

„DIE PHARMAZEUTISCHEN TAGE" DES UNGARISCHEN AUTONOMEN GEBIETES

C. Csedö

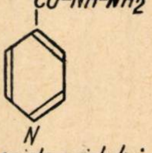
Hidrazida acidului izonicotinic şi derivaţii ei

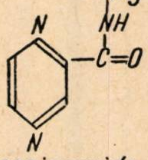
Dr. Maur Neuman

Sinonime. Hidrazida acidului izonicotinic (HIN, INAH, izoniazidă, izonicotinilhidrazină, rimifon, neoteben etc.);
hidrazida acidului nicotinic (pirazinamidă, aldinamidă);
1-izonicotil-2-izopropilhidrazină (iproniazidă, marsilide) ;
hidrazida acidului cianacetic (CAH) ;
o.hidrobenzolizonicotinilhidrazonă (salizidă);
p.aminosalicilat de izonicotilhidrazidă (pasiniazidă);
izonicotinilhidrazona acidului benzaldehidmetasulfonic (sulfoniazidă);
nicotinaldehida tiosemicarbazonei + hidrazida acidului izonicotinic (tebafen);
izonicotilhidrazona streptomicinei (streptoniazidă);
ftivazida.

Cu toate că derivaţii hidrazidei acidului izonicotinic sînt relativ numeroşi, trebuie arătat că, pînă în momentul de faţă, ea rămîne cea mai activă şi mai puţin toxică fiind, deci, cea mai utilizată dintre toţi compuşii. Ceilalţi derivaţi amintiţi au doar indicaţii restrînse (de asociere cu hidrazida acidului izonicotinic sau de administrare în caz de rezistenţă microbiană faţă de aceasta).

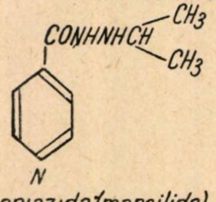
Compoziţie chimică

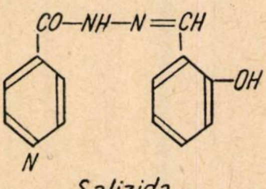

Hidrazida acidului izonicotinic

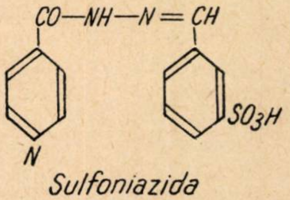

Pirazinamida (aldinamida)

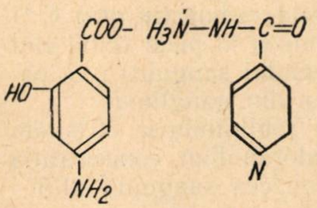
$CN-CH_2-CO-NH-NH_2$

Hidrazida acidului cianacetic

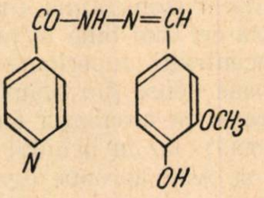

iproniazida (marsilide)


Salizida

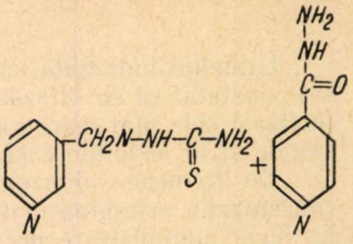

Sulfoniazida



Pasiniazida



Ftivazida



Tebafenul

Proprietăţi fizico-chimice. Hidrazida acidului izonicotinic se prezintă sub formă de cristale insipide, incolore, inodore, cu punctul de fuziune între 172 şi 175⁰ ; este termostabilă şi poate fi sterilizată prin fierbere sau căldură uscată (la 150⁰, timp de o oră). Solubilitatea ei în apă este de 13% la 22⁰ şi de 25% la 37⁰. Soluţia izotonică are o concentraţie de 4,75% în apă distilată şi de 2% în soluţie izotonică de clorură de sodiu.

Hidrazida acidului izonicotinic are greutate moleculară mică (179), fapt care explică buna ei difuzibilitate.

Absorbţie şi concentraţie sanguină. Prin administrare *per os* se obţine absorbţie rapidă şi aproape completă, după 1—3 ore realizîndu-se, cu dozele obişnuite de 5—10 mg/kilocorp, concentraţia sanguină maximă de 1,5—5 γ /ml. Mărirea dozelor la 15—20 mg/kilocorp determină creşterea concentraţiei, atît în sînge cît şi în lichidul cefalorahidian.

Concentraţia minimă decelabilă (0,4 γ/ml) persistă în sînge 6—20 de ore de la administrare.

După cum vedem, concentraţiile sanguine obţinute sînt mult superioare concentraţiei bacteriostatice minime realizate *in vitro* (0,03—0,05 γ /ml).

Prin administrare rectală (supozitoare), absorbţia hidrazidei acidului izonicotinic este bună, iar concentraţia sanguină, cel puţin egală celei obţinute prin administrare *per os*.

Difuziune. După absorbţie, hidrazida acidului izonicotinic difuzează bine şi rapid în toate ţesuturile, ca şi în lichidul cefalorahidian. Spre deosebire de celelalte tuberculostatice, ea difuzează şi intracelular, fiind activă atît *in vivo* cît şi *in vitro* faţă de bacilii Koch localizaţi intracelular, în macrofage.

În tabelul I este prezentată activitatea bacteriostatică a diferitelor substanţe antituberculoase faţă de bacilul Koch, cultivat în mediu Dubos şi în macrofage vii.

Tabelul I [1]

Substanţa	Concentraţia minimă inhibitoare în γ/ml	
	Mediu Dubos	Culturi de macrofage
Hidrazida acidului izonicotinic	0,03	0,05
Streptomicină	0,6	10
Neomicină	6,25	100
PAS	1,56	> 100

[1] După Mackaness, Smith: *Am. Rev. Tub.*, august 1952.

Utilizînd hidrazida acidului izonicotinic (marcată radioactiv prin C^{14}) s-a constatat că ea difuzează cel mai bine în plămîni şi în piele (cînd sînt realizate cele mai mari concentraţii, superioare nivelului sanguin) ; ea pătrunde şi în leziunile cazeoase dense din plămîni şi din ganglioni.

De asemenea, difuzează şi în circulaţia fetală (obţinîndu-se 50% din concentraţia sanguină maternă), iar în lichidul cefalorahidian, concentraţia ei, după administrare *per os,* este aproape egală cu cea sanguină (1,5—4 γ /ml).

Spre deosebire de streptomicină, a cărei acţiune este diminuată în mediu acid (exemplu: cazeum), la hidrazida acidului izonicotinic variaţiile de pH nu influenţează activitatea acesteia.

Eliminare. Hidrazida acidului izonicotinic se elimină sub formă acetilată prin urină, unde se concentrează în cea mai mare parte.

Astfel, în primele 24 de ore se elimină între 50 şi 70% din doza administrată *per os,* iar după 48 de ore, pînă la 75% din această doză ; în schimb, eliminarea prin fecale are loc numai într-o mică măsură (5—10%).

Acetilarea acestui produs are ca efect scăderea toxicităţii, dar şi a acţiunii lui antituberculoase.

În ce priveşte spectrul de acţiune, acesta este foarte redus, limitîndu-se doar la microbacteriile patogene : bacilul Koch uman (mai puţin cel bovin) şi tulpina atenuată BCG. Produsul este inactiv faţă de bacilul aviar sau bacilii acidorezistenţi nepatogeni (specificitate înaltă) ; el are şi o oarecare acţiune antifungică, mai ales faţă de *Actinomices bovis.*

În tabelul II redăm spectrul antibacterian şi antifungic al hidrazidei acidului izonicotinic.

Tabelul II

Germenul	Concentraţia minimă inhibitoare (în γ/ml)
Stafilococ, streptococ, B.coli, B.tific, Shiga, B.piocianic, B.proteu, B.difteric etc.	< 600
Mycobacterium smegmatis	0,5
Mycobacterium tuberculosis: var. *bovis,* tulpina BCG	0,4
Mycobacterium var. *hominis,* tulpina H 37 Rv	0,3
Candida albicans	100
Trichophyton faviforme	< 100
Microsporum audouini	100

Mod de acţiune. Hidrazida acidului izonicotinic îşi desfăşoară acţiunea antituberculoasă doar faţă de bacilii în faza de multiplicare activă şi nu are nici un efect faţă de bacilii în faza de repaus.

Examinînd la microscopul electronic creşterea bacililor Koch, vom observa că această creştere se produce, în 24 de ore, pînă la de şapte ori lungimea lor iniţială. Apoi, apar doi corpi polari, care produc filamente bipolare, iar, în cele din urmă, bastonaşe individuale. În culturile conţinînd hidrazida acidului izonicotinic (20 γ /ml), bastonaşele nu se alungesc, devin mai puţin transparente şi nu se mai produc filamente (acţiune imediată de inhibiţie, deosebită de a streptomicinei).

In vitro, după o incubaţie de 14 zile, acţiunea bacteriostatică faţă de bacilul Koch H 37 Rv. se manifestă la diluţii de 1/60 000 000 pînă la 1/200 000 000 (0,01—0,06 γ /ml), în timp ce la streptomicină este de

0,5 λ /ml. Comparativ cu streptomicina, în concentraţii echivalent moleculare (greutatea moleculară a hidrazidei = 179 ; greutatea moleculară a streptomicinei = 579) hidrazida se dovedeşte de 8—10 ori mai activă, iar, în greutate, ea este de 30—40 de ori mai activă.

Spre deosebire de PAS, hidrazida acidului izonicotinic îşi menţine acţiunea şi în prezenţa acidului p.aminobenzoic şi, spre deosebire de streptomicină, este activă şi la pH-ul acid al ţesuturilor inflamate.

In vitro şi *in vivo,* acţiunea bactericidă a acestui produs creşte o dată cu ridicarea temperaturii de la 32 la 42^0, ceea ce explică rezultatele bune pe care le dă în formele acute, recente, febrile, evolutive, cu intoxicaţie tuberculoasă marcată.

Hidrazida acidului izonicotinic are o afinitate puternică faţă de ionii metalici (efect de „chelaţiune“) ; probabil că acesta este modul în care acţionează şi asupra bacilului Koch, lipsindu-l de metalele necesare creşterii (Fe, Mn, Cu etc.).

Experimental, acţiunea ei supresivă este invers proporţională cu mărimea dozei infectante (inoculului). Explicaţia rezultă din faptul că filtratele şi extractele de micobacterii conţin substanţe cu efect contrar acţiunii hidrazidei acidului izonicotinic.

Este de menţionat că tulpinile rezistente produc mai puţină substanţă antihidrazidă decît cele sensibile.

Spre deosebire de streptomicină, produsul determină şi pierderea acidorezistenţei bacililor Koch trataţi în coloraţia Ziehl (deci, el ar fi bactericid în doze mari).

Caractere anatomopatologice. Spre deosebire de streptomicină şi PAS, care măresc fibroza în interiorul şi în jurul leziunilor tuberculoase, hidrazida acidului izonicotinic produce o vascularizare crescută a extremităţilor leziunii, opreşte, în toate stadiile infecţiei, proliferarea celulelor epitelioide, cu tendinţa de revenire la forma monocitară (macrofage), inhibă instalarea fibrozei şi, în cazul cînd aceasta există, o înmoaie şi o vascularizează.

În caz de cazeificare recentă, ea produce absorbţia cazeificării, dacă există condiţii de vascularizare crescută şi lipsă de fibroză a marginilor leziunii.

Dată fiind acţiunea ei congestivă, hidrazida acidului izonicotinic va fi suprimată temporar la bacilari, în caz de hemoptizie.

Rezistenţa bacteriană. Rezistenţa dobîndită de bacilul Koch faţă de hidrazida acidului izonicotinic este rapidă şi înaltă (de tip streptomicinic). Sînt considerate rezistente tulpinile neinhibate *in vitro* de 0,2 γ /ml hidrazidă a acidului izonicotinic sau de 5 γ /ml iproniazidă.

După cîteva subculturi în medii conţinînd hidrazida acidului izonicotinic, s-a obţinut, *in vitro,* o creştere de cîteva sute de ori a rezistenţei bacilului Koch.

Rezistenţa dobîndită se şi pierde însă foarte repede. Bacilii rezistenţi sînt adesea avirulenţi pentru animalele de laborator. Ei pot, după un timp de la încetarea tratamentului, să-şi recapete sensibilitatea faţă de hidrazida acidului izonicotinic.

In vitro, tulpinile rezistente nu mai au (sau au foarte puţină) activitate catalazică (catalazonegativă) ; activitatea de catalază bacteriană este strîns legată de virulenţă. Tulpinile catalazonegative nu cresc pe mediile de cultură obişnuite, decît dacă se adaugă mediului substanţe cu acţiune catalazică (hemină, acizi α-ceto etc.).

Utilizînd hidrazida acidului izonicotinic (marcată radioactiv prin C^{14}) s-a constatat că, spre deosebire de tulpinile rezistente ale bacililor Koch, cele sensibile fixează acest produs. În schimb, tulpinile rezistente rămîn sensibile la celelalte tuberculostatice (streptomicină, PAS, tebezon etc.) şi invers.

Experimentarea făcută *in vivo* în sputa pozitivă a bolnavilor trataţi a demonstrat că rezistenţa bacililor Koch creşte în fiecare lună.

Asocierea hidrazidei acidului izonicotinic cu streptomicină sau cu PAS are un efect marcat de prevenire şi întîrziere reciprocă a instalării rezistenţei bacteriene.

Toxicitate; accidente. Toxicitatea acută a hidrazidei acidului izonicotinic este foarte redusă. DL_{50} pentru şoarece este de 150 mg/kilocorp, iar pentru cobai, de 250 mg/kilocorp. Derivatul izopropil (iproniazidă) are o toxicitate mai crescută.

Administrată în doze mari (peste 10 mg/kilocorp), hidrazida acidului izonicotinic poate produce următoarele efecte secundare, care, însă, numai rareori impun întreruperea tratamentului.

1. Fenomene de excitaţie a sistemului nervos central: nervozitate, modificări de caracter (personalitate), creşterea libidoului, insomnie sau, dimpotrivă, somnolenţă, exagerarea reflexelor tendinoase, tremurături, ataxie, fibrilaţii musculare, crampe musculare, uneori chiar convulsii (prin reacţia perifocală a unui tuberculom).

Aceste efecte sînt atenuate prin administrarea concomitentă de barbiturice, în doze mici. Uneori, mai ales în tratamentul cu iproniazidă, fenomenele citate pot să apară la întreruperea bruscă a tratamentului, de aceea întreruperea lui trebuie să se facă progresiv şi nu dintr-o dată.

2. Fenomene de tip Herxheimer: febră, hemoptizii, convulsii, hemoragii cerebrale, cazeificări cerebrale.

Pentru prevenirea lor, se recomandă ca tratamentul, mai ales în meningite tuberculoase, să se facă cu doze progresive, în interval de cîteva zile.

3. Simptome de excitaţie a sistemului vegetativ — simpatic şi parasimpatic: constipaţie, tulburări de micţiune (ezitare, întîrziere a micţiunii), uscăciune a gurii, transpiraţii, parestezii în extremităţi, cu senzaţie de amorţeală (vasoconstricţie) şi răcire, slăbiciune în picioare şi hipotensiune posturală, tendinţă la hiperglicemie (dozarea glicozuriei trebuie efectuată cu deosebită atenţie, deoarece hidrazida acidului izonicotinic, fiind o substanţă reductoare, poate da reacţii fals pozitive cu licoarea lui Fehling).

4. Paralizii (mai ales polinevrite), cu precădere la subnutriţi, cărora li s-au aplicat doze mari, în tratamente prelungite.

Dat fiind că hidrazida acidului izonicotinic produce o carenţă relativă în piridoxină (vitamina B_6), provocînd mărirea excreţiei şi chiar şi inactivarea ei în ţesuturi, fenomenele amintite se pot atenua sau suprima prin administrarea concomitentă de piridoxină.

5. Tulburări prin carenţă vitaminică: în afară de carenţa în vitamina B_6, amintită mai sus, se pot produce tulburări de tip pelagroid, mai ales psihoze, prin deficit de nicotinamidă (inhibiţie competitivă a acidului nicotinic de către hidrazida acidului izonicotinic, cu structură asemănătoare).

6. Tulburări prin sensibilizare (foarte rare): prurit, erupţii, eozinofilie.

7. Tulburări digestive: plenitudine gastrică, anorexie, greţuri, chiar şi vărsături (în acest caz se va recurge la administrare rectală).

8. Icter şi dureri articulare, în cazul administrării prelungite de pirazinamidă.

Cu toate fenomenele secundare amintite, hidrazida acidului izonicotinic este, în majoritatea cazurilor, un produs foarte bine tolerat.

De asemenea, trebuie reţinut că tratamentul cu acest produs nu are o influenţă defavorabilă asupra funcţiilor renale şi hepatice (cu excepţia iproniazidei) şi nici asupra sîngelui.

Singurele accidente frecvente sînt constipaţia şi tulburările de micţiune, care nu impun însă întreruperea tratamentului.

Contraindicaţii. Se va administra cu prudenţă la epileptici, de asemenea, în caz de hemoptizii recente (dozele se vor creşte progresiv) şi la diabetici, unde tratamentul reclamă uneori mărirea dozei de insulină.

Acţiune in vivo (experimental). Administrarea hidrazidei acidului izonicotinic la şoareci şi cobai, o dată cu inocularea (sau la cîtva timp după aceasta) bacililor virulenţi umani sau bovini, are un efect din cele mai remarcabile, şi anume reduce considerabil (pînă la 75%) focarele de tuberculoză locală, pulmonară sau generalizată (după calea de inoculare : intracorneană, subcutană, intravenoasă, intracerebrală, intranazală) ; aceste rezultate sînt superioare chiar streptomicinei.

La om, administrarea hidrazidei acidului izonicotinic neasociată a dat, la începutul tratamentului, rezultate clinice imediate foarte bune, mai ales în formele acute, febrile, evolutive, cu intoxicaţie marcată.

Astfel, se înregistrează creşterea apetitului şi a greutăţii, scăderea febrei, ameliorarea stării generale, calmarea tusei şi a expectoraţiei, regresiunea semnelor stetacustice, reducerea sau negativarea bacililor din spută, scăderea vitezei de sedimentare, regresiunea imaginilor radiologice.

După 4—6 săptămîni de tratament, ameliorarea obţinută numai cu hidrazidă nu se mai menţine totdeauna ; cu toată continuarea tratamentului, sputa redevine adesea pozitivă, cu dezvoltarea tulpinilor rezistente.

Rezultă, deci, că utilizarea numai a hidrazidei acidului izonicotinic în tratamentul tuberculozei pulmonare trebuie sever condamnată ; ea trebuie totdeauna asociată cu un al doilea tuberculostatic (streptomicină, PAS etc.), în raport cu sensibilitatea *in vitro* a bacilului Koch din spută. În acest caz, ameliorarea este durabilă, rezistenţa întîrziată sau suprimată, permiţînd totodată tratamente lungi (pînă la un an şi mai mult).

În formele cu evoluţie torpidă, efectele clinice sînt mai puţin evidente.

Indicaţii clinice. Hidrazida acidului izonicotinic se recomandă în tuberculoza pulmonară şi extrapulmonară, uro-genitală, osteo-articulară, oculară, laringiană, intestinală etc. ; în toate aceste cazuri, ea trebuie asociată cu un alt tuberculostatic.

Are indicaţii majore în tuberculoza miliară acută (granulie) şi în meningita tuberculoasă (cu menţiunea ca diagnosticul să fie cît mai precoce).

De asemenea, se obţin rezultate deosebit de bune în diseminările proaspete, hematogene şi bronhogene, pneumonie cazeoasă, tuberculoza mucoaselor (bronşică, laringiană, intestinală).

Este utilizată în chirurgia tuberculozei pulmonare, ca tratament pre- şi postoperator şi, local, intraarticular, intrabronşic, sub formă de aerosoli, intrapleural (pleurezii purulente).

Mod de administrare ; posologie. Produsul se prezintă sub formă de tablete de 50 mg şi fiole cu 25 mg substanţă activă pe mililitru.

Dozele medii variază între 5 şi 10 mg/kilocorp, doza pentru adult fiind de cca. 200—300 mg pe zi, divizată în trei—patru prize, luate după masă. În ultima vreme, s-a observat tendința de a se utiliza doze mai ridicate (15—20 mg/kilocorp), mai ales în granulie, meningite tuberculoase, actinomicoză. Este recomandabil ca dozele să fie mărite progresiv, pentru a se ajunge, într-un interval de 6—7 zile, la doza medie zilnică. În insuficiența renală, dozele sînt mai reduse, iar în caz de intoleranță digestivă, se recurge la administrarea rectală (supozitoare a 100 mg).

Pentru administrare locală (intrapleural, intraarticular, în fistule), se foloseşte o soluție 2% (izotonică), utilizată în aceeaşi concentrație şi în tratamentul cu aerosoli.

Derivații hidrazidei acidului izonicotinic

Hidrazida acidului nicotinic (pirazinamida, aldinamida). Substanța are, prin ea însăşi, atît *in vitro* cît şi *in vivo,* o acțiune antituberculoasă inferioară hidrazidei acidului izonicotinic.

Prin asocierea acestor doi produşi se obțin, însă, efecte bune, comparabile cu cele realizate prin asocierea streptomicinei cu hidrazida acidului izonicotinic şi anume: negativarea sputei, modificări radiologice şi întîrzierea rezistenței.

Doza zilnică: 50 mg/kilocorp (adică 2—3 g pe zi pentru un adult) asociată cu hidrazida acidului izonicotinic, în doze de cinci-zece ori mai mici (5—10 mg/kilocorp).

Tratamentul cu pirazinamidă poate da efecte secundare mai importante: ictere şi dureri articulare în timpul tratamentului, ceea ce impune un control al probelor hepatice în timpul administrării ei.

1-izonicotinil-2-izopropilhidrazina (iproniazida). Produsul are un efect mai intens şi mai rapid decît hidrazida acidului izonicotinic, în ceea ce priveşte simptomele: apetit, greutate, stare generală etc., dar şi efectele secundare sînt mai frecvente şi mai severe (mai ales tulburările nervoase).

Indicația clinică a iproniazidei o constituie formele cu stare generală proastă, cu intoxicație marcată, în care se poate obține o ameliorare cît mai rapidă.

Doza zilnică: identică cu cea indicată la hidrazida acidului izonicotinic.

Hidrazida acidului cianacetic (CAH). Produsul nu se mai utilizează astăzi, deoarece nu prezintă nici un avantaj față de hidrazida acidului izonicotinic.

o-hidroxilbenzolizonicotinilhidrazona (salizida). Substanța are o toxicitate acută mai redusă decît a hidrazidei acidului izonicotinic. Fiind mai puțin activă, se administrează în doze mai mari (1 000—1 200 mg pe zi).

Dată fiind toxicitatea ei extrem de redusă, se utilizează în caz de intoleranță la hidrazida acidului izonicotinic.

Pasiniazida este un produs de condensare a PAS-ului cu hidrazida acidului izonicotinic (o combinație chimică, nu un amestec echimolecular al acestor două substanțe).

Doza zilnică: 0,10 g/kilocorp.

Izonicotinilhidrazona acidului benzoldehidmetasulfonic (sulfoniazida). Este produsul de condensare al hidrazidei acidului izonicotinic cu sarea de sodiu a acidului benzaldehid metasulfonic.

Doza zilnică : 50—100 mg/kilocorp (cca. 3 g pe zi în patru-şase prize, pentru adulţi).

Indicaţiile majore ale acestui produs sînt : tuberculoza ganglionară (primoinfecţie, adenopatii periferice).

Nicotinilaldehida tiosemicarbazonei + hidrazida acidului izonicotinic (tebafenul).

Doza zilnică 5 mg/kilocorp.

Izonicotinilhidrazona streptomicinei (streptoniazida). Produsul este relativ puţin utilizat.

Faţă de spectrul de acţiune al hidrazidei acidului izonicotinic, se poate afirma că toţi derivaţii ei au indicaţiile restrînse, nici unul din aceştia nedepăşind-o ca valoare terapeutică.

BIBLIOGRAFIE

ASHBY W., GRANT A. — *Lancet*, 1955, nr. 5 003, p. 96.
APPELBAUM A., ANDERSON J. — *JAMA*, 1954, nr. 42, p. 610.
BARNETT A., BUSBY E. — *Lancet*, 1952, nr. 4 920, p. 218.
BARNS A., SMITH E. — *Lancet*, 1953, nr. 4 988, p. 518.
BOURGEOIS P. — *Rev. de la Tub.*, 1954, nr 6, p. 280.
COUVELAIRE E. — *Pr. Méd.*, 1952, nr 11, p. 526.
COATES H. — *Arch. of. Int. Med.*, 1954, nr. 4, p. 221.
CRUICHKANK E. — *Lancet*, 1953, nr. 4 926, p. 416.
COHN E., KOVITZ A., NIDDLEBROOK A. — *Am. Rev. of. Tub.*, 1954, nr. 10, p. 618.
CLARK A. — *Am. Rev. of Tub.*, 1952, nr. 10, p. 811.
DEBRÉ R., BRISSAUD E. — *Pr. Méd.*, 1955, nr. 3, p. 89.
DESSAU J., YEAGER E. — *Am. Rev. of Tub.*, 1952, nr. 5, p. 417.
DICK F. — *Lancet*, 1954, nr. 5 111, p. 396
FISCHER A. — *Am. Rev. of Tub.*, 1954, nr. 3, p. 196.
GOULDING E., ROBSON J. — *Lancet*, 1952, nr. 4 863, p. 721.
HOLSINGER A. — *JAMA*, 1954, nr. 6, p. 218
JOINER J., MAC LEAN — *Lancet*, 1952, nr. 4 919, p. 896.
JOINER J. — *Lancet*, 1953, nr. 4 954, p. 287.
LOWE J. — *Lancet*, 1952, nr. 4 867, p. 814.
KNOX A., KING E. — *Lancet*, 1952, nr. 4 863, p. 729.
KOURILSKY J. — *Thérapie*, 1954, nr. 3, p. 381.
KURTZKE W., BERLIN A. — *Am. Rev. of Tub.*, 1954, nr. 11, p. 914.
MAC KANESS SMITH — *Am. Rev. of Tub.*, 1952, nr. 8, p. 412.
MC DERMOTT — *Am. Rev. of Tub.*, 1954, nr. 3, p. 218.
MEYER A. — *Dtsche Med. Woch.*, 1953, nr. 3, p. 88.
MEDICAL RESEARCH COUNCIL — *Br. Med. J.*, 1953, nr. 5 127, p. 886.
OGILVIE G. — *Br. Med. j.*, 1954, nr. 5 246, p. 918.
PAYNE E. — *Am. Rev. of Tub.*, 1954, nr. 10, p. 638.
RAVINA A. — *Pr. Méd.*, 1952, nr. 5, p. 416.
RAVINA A. — *Pr. Méd.*, 1952, nr. 74, p. 889.
RIST N. — *Pr. Méd.*, 1952, nr. 41, p. 618.
RITCHIE A., TAYLOR W. — *Lancet*, 1953, nr. 4 966, p. 873.
SCHWARTZ J., MEYER A. — *Am. Rev. of Tub.*, 1954, nr. 9, p. 413.
VYSMIANKES E., BRUECKNER J. — *Am. Rev. of Tub.*, 1954, nr. 5, p. 411.
YOUMANS A. — *Am. Rev. of Tub.*, 1955, nr. 2, p. 826.
WAGNER A., KAUFMANN J. — *Schw. Med. Woch.*, 1955, nr. 14, p. 396.

Articol intrat în redacţie în iulie 1956.

ГИДРАЗИД ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

М. Нойман

L'HYDRAZIDE DE L'ACIDE ISONICOTINIQUE ET SES DÉRIVÉS

M. Neuman

THE HYDRAZID OF ISO-NICOTINIC ACID AND ITS DERIVATIVES

M. Neuman

INH UND SEINE DERIVATE

M. Neuman

Despre aerosoli

Farm. dr. V. Cuculescu
Institutul de cercetări chimico-farmaceutice, Bucureşti

Administrarea medicamentelor sub formă de aerosoli se utilizează din ce în ce mai mult în medicină, mai ales pentru tratamentul afecţiunilor pulmonare, ea permiţînd realizarea unor concentraţii în substanţe active mai mari decît cele obţinute prin administrarea pe cale bucală sau parenterală.

Rezultatele favorabile realizate în ultimii 10—12 ani au contribuit la dezvoltarea rapidă a acestei metode, în prezent majoritatea medicamentelor întrebuinţate în medicină putînd fi aplicate sub formă de aerosoli.

Aerosolii sînt sisteme bifazice stabile (suspensii de corpuri solide sau lichide în gaz). Faza dispersantă este, în majoritatea cazurilor, aerul, iar faza dispersă în medicament un solid, lichid sau soluţia apoasă a unui medicament.

Aerosolul trebuie să fie destul de stabil pentru a ajunge în alveolele plămînilor fără să fie absorbit de obstacolele întîlnite (faringe, căi respiratoare).

S-a constatat că aerosolul, ale cărui particule au un diametru sub 0,2 microni, îndeplineşte condiţiile de stabilitate, iar cele cu diametru de 5 microni se absorb în întregime, în faringe. S-a calculat că 1 ml lichid dispersat conţinînd particule de 0,1 microni are 2 milioane de miliarde de particule, cu o suprafaţă totală de 630 000 cm^2, pe cînd numărul particulelor cu diametru de 0,05 microni este de 10 milioane de miliarde, iar suprafaţa lor de 1 200 000 cm^2. Plămînii omului avînd cca. 700 milioane de alveole, 1 g lichid dispersat sub formă de aerosol (cu diametrul particulelor de 0,05 microni) va aduce cca. 1 milion de particule în fiecare alveolă.

Tehnica de aplicare

Pentru producerea aerosolilor se utilizează aparate de diferite tipuri, compuse din următoarele piese principale: compresor, generator

de aerosoli, pulverizator cu dispozitiv pentru captarea particulelor mari şi un dispozitiv pentru încălzirea aerosolului.

Compresorul este prevăzut cu un motor de 1/60—1/20 C.P., avînd un debit de cca. 20 l aer pe minut, cu presiunea de 600—800 g.

Generatorul de aerosoli făcut din plexiglas trebuie să producă aerosoli cu particule sub 0,2 microni.

Dispozitivul de încălzire serveşte la aducerea aerosolului la temperatura potrivită aplicării tratamentului, întrucît uneori plămînii bolnavilor sînt foarte sensibili faţă de aerul rece, iar din cauza detenţei, aerosolul care iese din pulverizator are temperatura mai scăzută.

Alegerea medicamentelor

La alegerea preparatelor pentru administrare sub formă de aerosoli trebuie să se ţină seama că, pentru realizarea concentraţiei dorite, sînt necesare următoarele condiţii :

— medicamentul să aibă o mare solubilitate în vehicul ;
— medicamentul să fie activ în doze mici.

S-a constatat că preparatele care sînt suportate în doze mari prin administrare orală sau parenterală realizează concentraţii mai mari în plămîni prin folosirea acestor căi decît sub formă de aerosoli. Dimpotrivă, medicamentele a căror doză terapeutică este sub 1 g în 24 de ore se pretează la administrare sub formă de aerosoli, realizîndu-se astfel concentraţii mai mari în plămîn decît dacă sînt administrate pe cale obişnuită.

Medicamente cu acţiune locală

Particulele aerosolului pătrund şi rămîn cîtva timp în alveolele plămînilor (cîteva ore pînă la 24 de ore), apoi sînt resorbite şi intră în circulaţie. Pentru prelungirea timpului de rămînere în alveole, ceea ce este de dorit în cazul tratamentului local, se adaugă diferite substanţe, ca : polivinil pirolidon (subtosan), propilanglicol sau glicerină.

Experienţele clinice au arătat că, prin administrarea aerosolilor cu acţiune eupneică timp de 15—20 de zile, se produce o reducere durabilă (pînă la 1 an) a perturbărilor ventilaţiei pulmonare ; de asemenea, se realizează, mai ales în perioade de agravare, ameliorarea stărilor astmatice şi de emfizem.

S-a constatat că, pe lîngă acţiunea farmacodinamică a medicamentului, aerosolii au şi acţiunea lor proprie ; astfel, prin inhalarea apei curate sub formă de aerosol se produce acţiunea eupneică şi uneori o acţiune asupra sistemului nervos central.

Medicamente cu acţiune generală

A fost studiată aplicarea, sub formă de aerosoli, a aproape tuturor substanţelor întrebuinţate în medicină şi care sînt solubile într-un vehicul lichid ; s-au putut reproduce efectele farmacodinamice ale medicamentelor cu acţiune asupra sistemului nervos central, cu acţiune stimulantă şi de inhibiţie asupra musculaturii netede intestinale şi uterine, cu acţiune simpatomimetică, parasimpatomimetică, vasoconstrictoare, vasodilatatoare.

Redăm mai jos lista principalelor medicamente utilizate în aerosoloterapie pentru tratamentul afecţiunilor pulmonare, în special al astmului şi emfizemului pulmonar.

Medicamente cu acţiune eupneică

1. *Adrenalină* (0,1—0,5%) ; se utilizează rar.
2. *Efedrină (clorhidrat de)* (1—3%) ; este bine tolerat, nu produce, nici palpitaţii, nici tahicardie, din care cauză este mult folosită.
3. *Isoprinalina* (aleudrină) (0,1—0,3%) ; un foarte bun agent eupneic, dar nu totdeauna bine tolerat ; poate să producă tahicardie şi palpitaţii.
4. *Atropină (sulfat de)* (3—6%) ; mai puţin activă decît preparatele precedente.
5. *Teofilină* (3—6%) ; se utilizează pură (solubilizată cu anisat de sodiu) sau sub formă de derivaţi solubili ; teofilinetilendioxină (izofilin, carena), dihidroxipropilteofilină (neutrafilin), dietilaminoetilteofilină (solufilin), teofilintanat de dietilendiamină (etafilin) etc.
6. *Cafeină* (3—5%) ; solubilizată cu benzoat de sodiu.
7. *Salusid ;* combinat cu PAS.

Medicamente antibiotice

Antibioticele sînt utilizate la tratamentul infecţiilor pulmonare acute si cronice (pneumonie, bronşite, ulcere pulmonare etc.), mai întrebuinţate fiind cele solubile în apă :

1. *Penicilina G.* (sare de sodiu sau de potasiu) ; 100 000—500 000 u. pentru 5—10 ml vehicul : apă sau soluţie izotonică de clorură de sodiu.
2. *Streptomicină (sulfat de)* sau dihidrostreptomicină ; 0,50—1 g în 5—10 ml vehicul.
3. *Aureomicină ;* se întrebuinţează rar, din cauza solubilităţii reduse.
4. *Cloramfenicol ;* cel mai potrivit preparat pentru administrare sub formă de aerosoli este tifomicina, o soluţie de cloramfenicol 5% în propilenglicol.
5. *Teramicină (clorhidrat de) ;* se utilizează sub formă de soluţie 5‰ în propilenglicol ; soluţia conţine şi 5% benzocaină.
6. *Batracină ;* 10 000 u. în 5—10 ml vehicul (apă sau soluţie izotonică de clorură de sodiu).
7. PAS ; fiole 2 g în 7 ml solvent.
8. *Hidrazida acidului izonicotinic ;* soluţie 5%.

★

Aerosolii se utilizează şi în tratamentul sinuzitelor, rinitelor purulente, în tratamentul complicaţiilor provocate de gripă ; de asemenea, se întrebuinţează cu succes în tratamentul afecţiunilor mucoaselor vaginale şi în oftalmologie.

Aerosolii în medicina socială

Prin aplicarea aerosolilor se pot combate anumiţi agenţi vătămători : atmosferă caustică în unele fabrici, praful mineral, mai ales cel de siliciu, substanţe toxice etc.

Dautrebande a arătat că aerosolul preparat dintr-o soluţie de clorură de sodiu 5% are proprietatea de a fixa particule de praf, formînd agregate mai mari, care sînt reţinute în căile respiratoare înainte de a ajunge în alveole. Astfel, se poate realiza — în unele cazuri — purificarea atmosferei vătămătoare în uzine şi fabrici.

În medicina socială, aerosoloterapia dă posibilitatea de a depista persoanele sensibile la atmosferă impurificată cu substanţe străine (praf mineral etc.).

BIBLIOGRAFIE

DAUTREBANDE — L'aerosologie. Paris, 1951.

TIFFENEAU N. — Les aerosoles en médecine. *Produits pharmaceutiques*, 1955, 9, 552.

*** — *Farmacia*, Sofia, 1955, 6, 42.

*** — *Mediținski rabotnik*, 1955, 41, 71.

Articol intrat în redacţie în martie 1956.

ОБ АЭРОЗОЛЯХ

В. Кукулеску

CONCERNANT LES AÉROSOLS

V. Cuculesco

ABOUT AEROSOLS

V. Cuculescu

ÜBER AEROSOLE

V. Cuculescu

*O nouă metodă de determinare gravimetrică a morfinei sub formă de complex morfină-vanadiu-molibden**

Prof. E. **Kopp**, farm. E. **Rácz-Kotilla**

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacognozie al Facultății de farmacie din Tg. Mureș

GENERALITĂȚI

W. Deckert este cel care a stabilit, pentru prima dată, că morfina nu precipită în mediu acid, în prezența molibdatului de amoniu în exces, în timp ce alcaloizii secundari precipită în asemenea condiții.

După filtrare, morfina poate fi precipitată cantitativ, din soluția cu conținut de acid molibdenic liber, cu ajutorul vanadatului de amoniu ; cantitatea complexului format poate fi determinată nefelometric.

Acest procedeu a fost adaptat de către M. Schirm la dozarea morfinei din cantitățile mici de opiu. Totodată, el a stabilit că, în timp ce acidul molibdenic nu dă nici un precipitat cu soluția apoasă de morfină, acidul molibden-vanadic precipită morfina, precizînd că este vorba de o reacție specifică a morfinei în prezența alcaloizilor secundari. Metoda lui M. Schirm a fost modificată de E. Kopp, în scopul aplicării ei la dozarea morfinei din capsule mature de mac.

Metodele amintite sînt nefelometrice și ele dau rezultate bune numai în anumite condiții, și anume cînd concentrația morfinei este mică ; în caz contrar, rezultatele sînt aproximative.

Acest fapt a determinat studierea posibilității de a transforma procedeele amintite într-o metodă semimicrochimică, care să poată fi aplicată și în cazul concentrațiilor mai mari de morfină.

BAZELE TEORETICE ALE METODEI

Complexul morfină-molibden-vanadiu (prescurtat : complex) este o pulbere higroscopică, de culoare galbenă-deschis. Compoziția complexului variază cu condițiile de precipitare. Dacă precipitarea are loc în condiții optime, compoziția complexului (după W. Deckert) va fi următoarea :

$$[C_{17}H_{19}O_3N \,.\, V(OH)_5 \,.\, 2\, MoO_3\,]$$

---

* Comunicare prezentată la „Zilele farmaceutice" ale Regiunii Autonome Maghiare, 10—12 decembrie 1956.

Prin urmare, complexul conţine 40,1 % morfină, 19% $V(OH)_5$ şi 40,9% MoO_3. Este foarte important să se respecte condiţiile de precipitare prescrise, dat fiind că, în caz contrar, nu se obţine complexul respectiv, sau structura lui este diferită faţă de formula de mai sus.

Acidularea mediului se face cu acid azotic 10%, iar pentru precipitare se foloseşte o soluţie saturată la rece de vanadat de amoniu de cca. 0,6% (prescurtat : reactivul V) şi o soluţie de 10% molibdat de amoniu (prescurtat : reactivul Mo).

Reacţia care are loc este următoarea :

$$(NH_4)_6Mo_7O_{24}.4\ H_2O + 6\ HNO_3 = 6\ NH_4NO_3 + MoO_3 + 7\ H_2O$$
$$NH_4VO_3 + HNO_3 = NH_4NO_3 + V(OH)_5$$

După formarea complexului, reacţia va continua, probabil, în felul următor :

$$7\ C_{17}H_{19}O_3N + 2\ [(NH_4)_6Mo_7O_{24}.4\ H_2O\ ] + 7\ NH_4VO_3 + 19\ HNO_3 =$$
$$7\ [C_{17}H_{19}O_3N.V\ (OH)_5.2\ MoO_3] + 19\ NH_4NO_3$$

La 7 molecule morfină anhidră (gr. mol. = 285) corespund 2 molecule de molibdat de amoniu (gr. mol. = 1 235,9), 7 molecule de vanadat de amoniu (gr. mol. = 117) şi 19 molecule de acid azotic (gr. mol. = 63). Din aceste date se poate calcula raportul dintre morfină şi celelalte componente ale complexului : 1 p. morfină necesită 1,24 p. molibdat de amoniu, 0,41 p. vanadat de amoniu şi 0,60 p. acid azotic.

Acidul azotic şi molibdatul de amoniu fiind în soluţie de 10%, iar vanadatul de amoniu în soluţie de 0,6%, pentru fiecare gram de morfină se vor calcula cel puţin 6 ml acid azotic, 12,4 ml reactiv Mo şi 68,3 ml reactiv V.

Totuşi, date fiind considerentele pe care le vom arăta în continuare, este necesar să se întrebuinţeze cantităţi mai mari de reactivi :

— cantitatea de morfină nu este dinainte cunoscută ;

— reacţia decurge cantitativ, dacă reactivii sînt în exces ;

— în cazul prezenţei alcaloizilor secundari, o parte din reactivul Mo se consumă pentru precipitarea acestora ;

— înainte de precipitarea morfinei, cantitatea reactivilor Mo şi V trebuie să fie echimoleculară ;

— reacţia decurge cantitativ, în cazul cînd concentraţia finală a acidului azotic în sistem este decimolară.

În consecinţă, va trebui să se lucreze cu o cantitate mai mare de acid azotic, astfel ca soluţia să conţină, înainte de precipitarea morfinei, 0,063 ml acid azotic 10% pentru fiecare ml de soluţie (se va evita depăşirea acestei concentraţii).

De asemenea, s-a constatat că un mic exces de reactiv V, ca şi o cantitate dublă de reactiv Mo, faţă de valoarea teoretică, nu influenţează mersul reacţiei.

Pe baza celor expuse, se poate calcula cantitatea minimă şi maximă a reactivilor ; cantitatea optimă va fi stabilită de la caz la caz, ţinîndu-se seama de conţinutul aproximativ de morfină şi de alcaloizii secundari, respectiv de volumul final al soluţiei.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Determinarea conținutului în morfină a clorhidratului de morfină farmaceutic

Am dizolvat 0,5 g morfină clorhidrică în cca. 900 ml apă, am adăugat 0,3 ml acid azotic 10%, am filtrat într-un balon cotat, completînd cu apă pînă la 1 000 ml.

Experiențele au fost efectuate cu cîte 100 ml din soluția respectivă, avînd deci un conținut de 0,05 g clorhidrat de morfină, respectiv 0,0379 g morfină anhidră.

Conform calculului, am stabilit cantitățile minime de reactivi necesare (presupunînd că volumul soluției finale va fi de 120—130 ml) și anume: 8,2 ml acid azotic 10%, 0,62 ml reactiv Mo, 3,41 ml reactiv V.

Experiențele ne-au arătat, însă, că prin procedeul aplicat nu se poate obține cantitatea corespunzătoare de complex. Pentru a calcula cantitățile optime, am efectuat o serie de experiențe, în baza cărora am stabilit că nu este suficientă nici cantitatea dublă de reactivi. În sfîrșit, prin înmulțirea valorii teoretice cu 4, au rezultat cantitățile corespunzătoare de reactivi.

În continuare, am stabilit că, la temperatura de 50^0, se obține o cantitate prea mică de precipitat și că temperatura camerei este cea mai potrivită.

Am efectuat cercetări și pentru precizarea altor detalii tehnice importante: felul cum trebuie adăugați reactivii, timpul de repaus necesar înainte de filtrare, precum și compoziția și cantitatea cea mai corespunzătoare a soluției de spălare a filtratului.

În ce privește stabilirea conținutului în morfină al precipitatului, aceasta s-ar putea efectua prin trei procedee: cîntărirea precipitatului uscat, determinarea cantității de cenușă obținută din precipitat și, în sfîrșit, dozarea conținutului în azot al complexului.

Ultima posibilitate a fost abandonată, deoarece azotul se găsește în cantități mici, ceea ce mărește limita de eroare, la aceasta adăugîndu-se și inconvenientul că determinarea conținutului în azot prelungește și timpul de lucru.

La prima vedere, se părea că cea mai simplă metodă o constituie determinarea gravimetrică a cenușii. Nu am obținut, însă, rezultate corespunzătoare cu această metodă, întrucît, operațiile fiind efectuate la temperaturi joase, nu se realiza o ardere completă, iar la temperaturi mai ridicate se iveau pierderi, rezultate prin sublimarea unei părți din oxidul de vanadiu.

Prin urmare, singura cale rămînea uscarea și determinarea gravimetrică a precipitatului ca atare. Observînd că precipitatul este higroscopic, am lucrat în exsicator, luînd toate precauțiile necesare.

Experiențele premergătoare ne-au condus la efectuarea determinărilor după tehnica următoare: la 100 ml soluție de morfină am adăugat 10 ml acid azotic 10%, 2,5 ml reactiv Mo, apoi — în cantități mici — 13,6 ml reactiv V. Am ținut acest amestec timp de 24 de ore în repaus, la temperatura camerei, într-un vas bine astupat. Am filtrat amestecul prin hîrtie de filtru uscată, pînă la greutate constantă, la temperatura de 100—105^0; după filtrare, am spălat precipitatul și hîrtia cu 20 ml soluție decimolară de acid azotic și apoi, pentru spălarea acidului reținut pe filtru, cu 20 ml apă.

Precipitatul, împreună cu hîrtia de filtru, a fost uscat pînă la greutate constantă în etuvă, la temperatura de 100—105^0. În tot timpul uscării, care

a durat aproximativ o oră, am ţinut seama de proprietăţile higroscopice ale precipitatului.

Răcirea s-a făcut într-un exsicator cu acid sulfuric.

Am calculat apoi greutatea precipitatului ; prin înmulţirea valorii găsite cu factorul de calculare (0,401) am obţinut valoarea cantităţii de morfină precipitată sub formă de complex ; apoi am efectuat calculul teoretic, pentru a stabili procentul de morfină faţă de cantitatea luată în lucru.

Rezultatele obţinute sînt cuprinse în tabelul I.

Tabelul I

Cantitatea de morfină cîntărită (în g)	Cantitatea complexului obţinut (în g)	Rezultatele analizelor		
		Morfină		Eroare (în %)
		(în g)	(în %)	
0,0379	0,0940	0,03769	99,4	0,6
„	0,0939	0,03765	99,3	0,7
„	0,0938	0,03761	99,2	0,8
„	0,0940	0,03769	99,4	0,6
„	0,0936	0,03753	99,0	1,0
„	0,0935	0,03749	98,9	1,1
„	0,0934	0,03745	98,8	1,2
„	0,0940	0,03769	99,4	0,6
„	0,0940	0,03769	99,4	0,6
„	0,0940	0,03769	99,4	0,6
„	0,0934	0,03745	98,8	1,2
„	0,0940	0,03769	99,4	0,6

Cu toate că rezultatele pot fi considerate corespunzătoare, am căutat să eliminăm neajunsul produs de faptul că hîrtia de filtru este higroscopică, înlocuind-o cu un filtru de sticlă (Gooch 3 G 4). În aceste condiţii, uscarea a durat 2 ore, la temperatura de 105—110°. Rezultatele obţinute sînt cuprinse în tabelul II.

Tabelul II

Cantitatea de morfină cîntărită (în g)	Cantitatea complexului obţinut (în g)	Rezultatele analizelor		
		Morfină		Eroare (în %)
		(în g)	(în %)	
0,0379	0,0949	0,03805	100,4	0,4
„	0,0950	0,03809	100,5	0,5
„	0,0947	0,03797	100,2	0,2
„	0,0949	0,03805	100,4	0,4
„	0,0944	0,03785	99,9	0,1
„	0,0950	0,03809	100,5	0,5

Ultimele experienţe au urmărit posibilitatea înlocuirii acidului azotic cu acid clorhidric, în scopul folosirii unui singur acid în sistem.

Determinările au fost efectuate în felul următor : la 0,5 g clorhidrat de morfină, dizolvate în 900 ml apă, s-a adăugat 0,1 ml acid clorhidric 10%. După filtrare într-un balon cotat, s-a completat pînă la 1 000 ml. Determinările s-au făcut cu cîte 100 ml din soluţia respectivă.

La 100 ml soluţie de analizat, am adăugat 6 ml acid clorhidric 10%, 2,5 ml reactiv Mo şi 13,6 ml reactiv V. După 24 de ore, am filtrat amestecul prin filtru de sticlă ; precipitatul a fost spălat cu 20 ml acid clorhidric 0,1 n, apoi cu 20 ml apă şi s-a uscat timp de 2 ore la temperatura de 105—110°.

Rezultatele obţinute figurează în tabelul III.

Tabelul III

Cantitatea de morfină cîntărită (în g)	Cantitatea complexului obţinut (în g)	Rezultatele analizelor		
		Morfină		Eroare (în %)
		(în g)	(în %)	
0,0379	0,0949	0,03805	100,4	0,4
0,0379	0,0950	0,03809	100,5	0,5
0,0303	0,0760	0,03047	100,6	0,6
0,0303	0,0758	0,03040	100,3	0,3

Experienţele noastre vor fi continuate, pentru a stabili comportarea alcaloizilor secundari. Scopul final al cercetărilor este aplicarea metodei propuse de noi la dozarea conţinutului de morfină în opiu şi în capsulele de mac.

BIBLIOGRAFIE

DECKERT W. — *Zeitschrift f. analyt. Chemie,* 1938, vol. 112, p. 241—257.

SCHIRM M. — *Deutsche Apoth. Ztg.,* 1940, vol. 55, p. 436.

SCHIRM M. — *Quarterly Journ. Pharm. and Pharmac.,* 1941, vol. 14.

KOPP E. — *Magyar Gyógyszerésztud. Ert.,* 1944, vol. 20, nr. 5, p. 357.

Articol intrat în redacţie în decembrie 1956.

РЕЗЮМЕ

НОВЫЙ МЕТОД ДЛЯ ГРАВИМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОРФИНА В ФОРМЕ КОМПЛЕКСА МОРФИН — ВАНАДИЙ — МОЛИБДЕН

Е. Копп, Е. Рац — Котилла

Авторы подвергли опытному изучению метод для количественного определения морфина в хлористоводородном морфине ; этот метод состоит в следующем : осаждение алкалоида в форме комплекса морфин — ванадий — молибден, фильтрование через стекляный фильтр и гравиметрическое количественное определение осадка. Ошибки при этом методе в пределах от 0,1 до 0,5%.

В статье описывается применяемая техника и результаты, полученные после оответствующих опытов.

RÉSUMÉ

NOUVELLE MÉTHODE DE DÉTERMINATION GRAVIMÉTRIQUE DE LA MORPHINE, SOUS FORME DE COMPLEXE MORPHINE-VANADIUM-MOLYBDÈNE

E. Kopp, E. Rácz-Kotilla

Les auteurs ont expérimenté un procédé pour le dosage de la morphine du chlorhydrate de morphine, à savoir : la précipitation de l'alcaloïde sous forme de

complexe morphine-vanadium-molybdène, le filtrage de ce dernier à travers un filtre en verre et la determination du précipité. La limite d'erreur est comprise entre 0,1 et 0,5%.

L'article présente la technique utilisée ainsi que les résultats expérimentaux acquis.

SUMMARY

A NEW METHOD FOR THE GRAVIMETRIC DETERMINATION OF MORPHINE AS MORPHINE-VANADIUM-MOLYBDENE COMPLEX

E. Kopp, E. Rácz-Kotilla

The authors have experimented a procedure for the determination of morphine in morphine-chlorhydrate, namely. precipitation of the alkaloid as morphine-vanadium-molybdene complex, filtering of the latter through a glass filter and gravimetric determination of the precipitate. The error-margin is comprised between 0.1 and 0.5%

The paper presents the technique which has been used and the experimental results.

ZUSAMMENFASSUNG

EINE NEUE METHODE ZUR GRAVIMETRISCHEN BESTIMMUNG DES MORPHIUMS ALS MORPHIUM-VANADIUM-MOLYBDÄN-KOMPLEX

E. Kopp, E. Rácz-Kotilla

Die Verfasser experimentieren ein Verfahren zwecks Bestimmung des Morphiums im Morphium chlorhydricum, und zwar: Präzipitation des Alkaloides als Morphium-Vanadium-Mollybdän-Komplex, Filtration dieses Komplexes durch einen Glasfilter und gravimetrische Bestimmung des Präzipitates. Fehlerbereich zwischen 0,1 und 0,5%.

In der Arbeit werden das angewandte Verfahren sowie die erhaltenen Versuchsergebnisse beschrieben

---

Incercări pentru identificarea şi dozarea alcaloizilor din secară cornută prin cromatografia pe hîrtie

III. Identificarea şi dozarea alcaloizilor din grupa ergotoxinei

Farm. dr. **M. Sterescu**, farm. **S. Facler**

Lucrare efectuată în cadrul Sectorului de control fizico-chimic al Institutului de cercetări chimico-farmaceutice, București

A. PARTEA GENERALĂ

Identificarea şi dozarea alcaloizilor din secara cornută au constituit, pînă nu de mult, una dintre cele mai dificile probleme ale chimiei analitice.

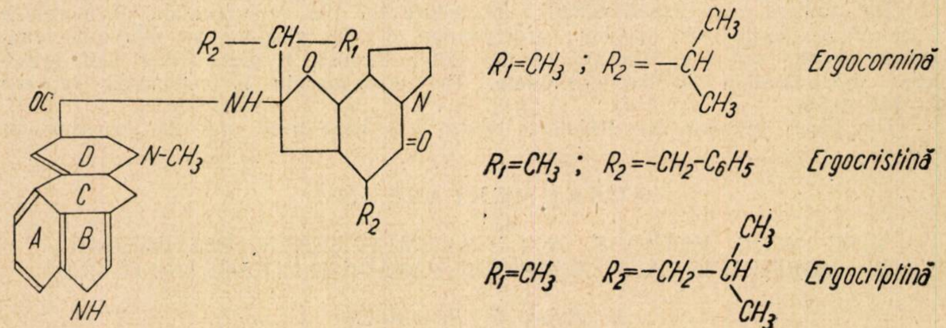
Motivele pentru care metoda cromatografică pe hîrtie, combinată eventual cu o metodă fotometrică, a devenit atît de preţioasă în analiza preparatelor conţinînd alcaloizi extraşi din secara cornută fiind expuse într-o lucrare publicată anterior, socotim că nu mai este necesar să insistăm asupra acestui aspect al problemei.

În aceeaşi lucrare am făcut şi un scurt istoric asupra diferitelor metode cromatografice propuse de diverşi cercetători.

În cele ce urmează vom prezenta încercările noastre de a experimenta o metodă cromatografică pe hîrtie, care să ne permită identificarea şi dozarea alcaloizilor din grupa ergotoxinei.

Stoll şi colaboratorii (2 ; 3) au stabilit constituţia acestor acaloizi. Ergotoxina, considerată la început drept o substanţă unitară, s-a dovedit ulterior a fi un amestec format, de obicei, din trei alcaloizi : ergocornina, ergocristina, ergocriptina (am spus „de obicei“, deoarece uneori poate lipsi unul din cei trei alcaloizi).

Formulele de structură ale acestor trei alcaloizi sînt următoarele :



Aceşti alcaloizi au următoarele puncte de topire şi putere rotatoare specifică (4) : ergocornina 182—184°; $(\alpha)_D^{20}$ —188° (c = 1 ; cloroform) ; ergocristina 165—170° ; $(\alpha)_D^{20}$ —183° (c = 1 ; cloroform) ; ergocriptina 212—214° ; $(\alpha)_D^{20}$ — 187° (c = 1 ; cloroform).

Izomerii dextrogiri, corespunzători alcaloizilor levogiri din grupa ergotoxinei, se deosebesc de aceştia prin faptul că rotesc puternic spre dreapta planul de deviaţie al luminii polarizate şi pentru că au puncte de topire cuprinse între 226 şi 242°.

Izomerii dextrogiri au o acţiune ocitocică aproape nulă, ceea ce face şi mai posibilă punerea lor în evidenţă din amestecurile în care se află alături de alcaloizii levogiri din grupa ergotoxinei.

Constantele fizice ale alcaloizilor din grupa ergotoxinei sînt apropiate, după cum se poate vedea din datele indicate mai sus, mai ales în ceea ce priveşte puterea rotatoare specifică. Aceste constante nu pot fi utilizate, însă, pentru a stabili care din cei trei alcaloizi intră în compoziţia ergotoxinei analizate şi în ce proporţie.

Importanţa cromatografiei pe hîrtie, care, singură sau asociată cu o metodă fotometrică, ne permite să cunoaştem, atît compoziţia ergotoxinei analizate, cît şi raportul cantitativ în care se găsesc cei trei alcaloizi, se dovedeşte şi de data aceasta.

În cursul cercetărilor noastre, încă de la început ne-am oprit asupra a două dintre metodele indicate în literatură :

1. *Metoda Macek şi colaboratorii* (5), care recomandă impregnarea hîrtiei cu formamidă şi foloseşte metoda descendentă ; eluarea se face cu un amestec de benzen-benzină.

2. *Metoda Stoll şi colaboratorii* (6), care foloseşte impregnarea hîrtiei cu ftalat de dimetil şi aplică metoda ascendentă ; eluarea se face cu un amestec de formamidă-apă, la pH = 4.

Experimentînd ambele metode, ne-am convins că ele pot fi folosite în condiţii bune.

Una dintre dificultăţile pe care le-am avut de învins a fost aceea a procurării reactivilor şi etaloanelor. Metoda Macek nu dă indicaţii asupra benzinei folosite, iar cu benzina întrebuinţată de noi (p.f. 65—80^0), nu am putut obţine o separare a ergocorninei de ergocristină.

Metoda Stoll foloseşte ftalat de dimetil şi formamidă. Ambii reactivi au fost sintetizaţi în cadrul Institutului de cercetări chimico-farmaceutice şi purificaţi prin distilări fracţionate.

Cea mai mare dificultate a constituit-o, însă, lipsa etaloanelor, dar ea a fost înlăturată prin primirea lor din partea Institutului de farmacie şi biochimie din Praga. [1]

Ca prime obiective ale lucrării noastre ne-am propus să studiem ergotoxina obţinută în cadrul Secţiei de extracţie vegetală [2], de un colectiv format din: farm. dr. E. Cionga, farm. dr. V. Cucu şi farm. S. Facler, ergotoxină corespunzînd constantelor fizice indicate în literatură, şi să încercăm aplicarea metodei cromatografice pe hîrtie la controlul purităţii preparatelor comerciale [3].

Pentru a stabili cantitativ compoziţia ergotoxinei, literatura (5) indică o metodă semicantitativă şi una cantitativă. Metoda semicantitativă se bazează pe comparaţia petei obţinute, în ceea ce priveşte mărimea şi intensitatea fluorescenţei, cu o serie de pete corespunzătoare unor concentraţii cunoscute de alcaloizi (între 1 şi 20 γ).

Prin metoda cantitativă, folosind reacţia de culoare pe care aceştia o dau cu paradimetilaminobenzaldehida (7), alcaloizii sînt dozaţi fotometric cu o eroare de 5—10%.

B. PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. IDENTIFICAREA ALCALOIZILOR DIN GRUPA ERGOTOXINEI PRIN METODA MACEK (5)

1. *Reactivi necesari*

a) *Eluant.* Se prepară un amestec de benzen-benzină 6 : 4 (în volume), folosindu-se o benzină cu p.f. 65—80^0.

---

[1] Mulţumim, şi pe această cale, dr. K. Macek, de la Institutul de farmacie şi biochimie din Praga, pentru etaloanele şi literatura pe care ni le-a pus la dispoziţie.

[2] In cuprinsul prezentei lucrări, prin ergotoxină extrasă în cadrul secţiei de extracţie vegetală se va înţelege un „alcaloid de tipul ergotoxinei".

[3] *Observaţie.* După cum am menţionat în articolul nostru precedent (1), preparatele cu alcaloizi din secara cornută se descompun cu uşurinţă (hidroliză, izomerizare etc.). Numai cromatografia pe hîrtie poate arăta gradul de descompunere al acestor alcaloizi.

Metodele Macek şi Stoll pot fi fosolite şi la controlul purităţii preparatelor comerciale, ca: fiolele de etansulfonat de ergotoxină.

In acest sens, am aplicat ambele metode la controlul purităţii cîtorva probe de fiole de etansulfonat de ergotoxină, preparate la date diferite. Fără a intra în detalii, arătăm numai că, în general, probele, dintre care nici una nu era mai veche de un an, au corespuns.

Sugerăm ca, într-un viitor apropiat, aceste fiole să fie controlate periodic prin cromatografie pe hîrtie, singura metodă care, aşa cum am amintit, poate arăta valoarea reală a produsului.

b) *Soluție etalon de ergocornină, ergocristină și ergocriptină.* Se prepară soluții cloroformice de alcaloizi, care să conțină 20 γ alcaloid la 1 mm^3 soluție (0,2 g la 100 ml cloroform).

Deoarece etaloanele s-au obținut cu foarte multă greutate, s-au preparat volume mici (1—2 ml), care s-au păstrat la întuneric și la rece ; în asemenea condiții, aceste etaloane au putut fi folosite cca. 7 zile.

c) *Soluție de ergotoxină.* Se prepară o soluție cloroformică cu un conținut de cca. 60 γ ergotoxină la 1 mm^3.

d) *Soluție de formamidă.* Amestec de părți egale de formamidă și alcool etilic de 96^0 (v/v).

2. *Tehnica de lucru*

Pe o fîșie de hîrtie de filtru Whatman nr. 1, lată de cca. 10 cm, se aduce pe linia de start, cu o micropipetă, cîte 1 mm^3 din soluțiile-etalon de alcaloizi și din soluția de ergotoxină.

După evaporarea cloroformului, hîrtia de filtru se impregnează, după tehnica descrisă (1), cu soluția de formamidă.

Se introduce apoi hîrtia în vasul de cromatografie, se fixează în jgheab, cu ajutorul unor bile de sticlă, capătul de sus al fîșiei, se toarnă eluantul în jgheab și se eluează descendent, timp de 10—12 ore.

Pentru saturarea atmosferei, se introduce în vasul de cromatografie, cu cel puțin 24 de ore înainte, un cristalizor cu amestecul de benzen-benzină.

După trecerea intervalului de timp necesar, se scoate hîrtia din vas, se usucă cu un curent de aer cald și se privește la lampa de raze ultraviolete filtrate.

În figura 1 este redat aspectul cromatogramei. Se observă că proba de ergotoxină analizată prezintă o pată corespunzătoare ergocriptinei și o alta, ergocorninei și ergocristinei. Se mai observă că petele datorite ergocorninei și ergocristinei etalon sînt aproximativ la aceeași înălțime. Deși încercarea a fost repetată de mai multe ori, variind și condițiile de lucru (raportul benzen-benzină), nu am reușit să separăm ergocristina de ergocornină.

Se înregistrează, de asemenea, pentru proba analizată o pată care a rămas pe linia de start, pe care însă nu am putut-o identifica. Această pată ar trebui să reprezinte, ținînd seama de condițiile de lucru ale metodei, un alcaloid solubil în apă, ceea ce nu este posibil, datorită metodei de extracție întrebuințată.

În sfîrșit, se observă o pată de o intensitate foarte mică, situată deasupra ergocriptinei și care s-ar putea datori unei urme de alcaloid dextrogir, ca impuritate.

II. IDENTIFICAREA ALCALOIZILOR DIN GRUPA ERGOTOXINEI PRIN METODA STOLL (6)

1. *Reactivi necesari*

a) *Amestec de formamidă-apă, 4 : 6 (v/v), cu pH = 4.* Se amestecă 40 de volume formamidă cu 50 de volume apă. Se adaugă soluție diluată de hidroxid de sodiu sau acid formic, pînă la pH = 4 (controlat potențiometric). Volumul se completează cu apă la 100 ml.

Amestecul se agită cu cîteva picături de ftalat de dimetil. Excesul de ester dimetilic se poate îndepărta prin filtrare.

b) *Amestec de ftalat de dimetil — eter etilic.* Se amestecă 10 volume ftalat de dimetil cu 90 de volume eter.

c) *Soluții etalon de ergocornină, ergocristină și ergocriptină.* Se prepară în același mod ca la punctul I.

d) *Soluție de ergotoxină.* Se prepară în același mod ca la punctul I.

2. *Tehnica de lucru*

Se impregnează cu amestec de ftalat de dimetil-eter o fîșie de hîrtie de filtru Whatman nr. 1, lată de cca. 10 cm. Hîrtia se lasă să se scurgă și să se usuce la aer, timp de 15 minute. După 10 minute de la impregnare, se pipetează pe linia de start cîte 1 mm^3 din soluțiile-etalon și din soluția de ergotoxină.

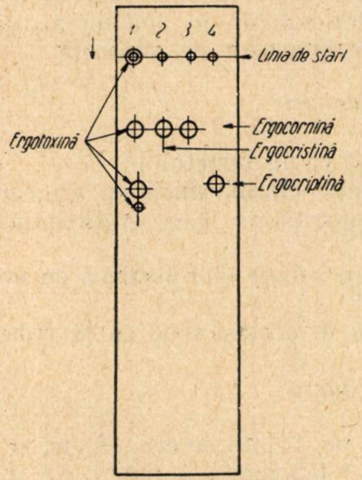


Fig. 1. — Cromatograma unei probe de ergotoxină (1) după metoda Macek.

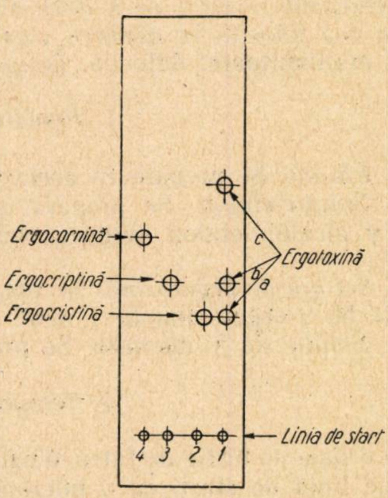


Fig. 2. — Cromatograma unei probe de ergotoxină (1) după metoda Stoll. Alcaloidul neidentificat (c) are o valoare R f = 0,83.

Se introduce hîrtia în vasul de cromatografie, în care se găsește, pentru saturarea atmosferei, un cristalizor cu amestecul de formamidă-apă.

Se lasă peste noapte, fără a o introduce în eluant. A doua zi se eluează ascendent, timp de 10 ore, cu amestecul de formamidă-apă, care se găsește într-o cuvă de sticlă pe fundul vasului de cromatografie.

Se scoate apoi hîrtia din vas, se usucă la un curent de aer cald și se citește la lampa de raze ultraviolete filtrate. În figura 2 se poate observa aspectul cromatogramei.

Se observă că proba de ergotoxină analizată prezintă o pată corespunzătoare ergocristinei și o alta, corespunzătoare ergocriptinei. Cromatograma obținută după metoda Stoll ne-a permis să dovedim că în compoziția ergotoxinei analizate de noi se găsește și ergocristină, alături de ergocriptină. Cromatograma obținută după metoda Macek nu ne permitea

să facem această dovadă, deoarece petele datorite ergocorninei și ergocristinei-etalon se găseau la aceeași înălțime.

În afară de acești doi alcaloizi, ergotoxina mai prezintă o pată care nu corespunde nici unui alcaloid din grupa ergotoxinei ; se observă că este situată deasupra ergocorninei. Aceeași observație — prezența unui alcaloid care nu face parte din grupa ergotoxinei — s-a făcut și în cazul folosirii metodei Macek (8 ; 9). Pentru lămurirea acestui aspect al problemei, cercetările vor continua.

III. DOZAREA ALCALOIZILOR DIN GRUPA ERGOTOXINEI

Pentru dozarea alcaloizilor din grupa ergotoxinei am folosit metoda semicantitativă, care se bazează pe comparația petelor obținute, în ceea ce privește mărimea și intensitatea fluorescenței, cu o serie de pete corespunzătoare la concentrații cunoscute de alcaloizi-etalon.

Încercările noastre de a doza alcaloizii colorimetric după aceeași tehnică cu cea folosită la dozarea alcaloizilor solubili în apă nu au dat rezultate mulțumitoare, datorită, desigur, fenomenelor de adsorbție.

1. *Reactivi necesari*

a) *Eluant.* Se prepară în același mod ca la punctul I.

b) *Soluție-etalon.* Se prepară o soluție cloroformică cu un conținut de 10 γ alcaloid-etalon (ergocornină, ergocristină sau ergocriptină) la 1 mm^3.

c) *Soluție de ergotoxină.* Se prepară o soluție cloroformică cu un conținut de 50 γ ergotoxină la 1 mm^3.

d) *Soluție de formamidă.* Se prepară în același mod ca la punctul I.

2. *Tehnica de lucru*

Pe o fîșie de hîrtie de filtru Whatman nr. 1, lată de cca. 12 cm, se pipetează pe linia de start, cu o micropipetă : 0,5 mm^3 ; 1 mm^3 ; 1,5 mm^3 și 2 mm^3 din soluția-etalon (corespunzător la 5, 10, 15 și 20 γ alcaloid-etalon) și 1 mm^3 soluție de ergotoxină (corespunzător la 50 γ ergotoxină).

Hîrtia se impregnează și se eluează după tehnica descrisă la punctul I.

După uscare, hîrtia se citește la lampa de raze ultraviolete filtrate. Prin compararea petelor, așa cum s-a arătat mai sus, s-au găsit următoarele cantități de alcaloizi în ergotoxina analizată, exprimate în procente :

ergocristină	55—60
ergocriptină	30—35
alcaloid neidentificat .	12—15
impurități	2— 3

Concluzii

1. S-au experimentat două metode cromatografice pe hîrtie, pentru identificarea alcaloizilor din grupa ergotoxinei.

2. Folosind aceste metode, s-a studiat compoziția unei probe de ergotoxină, obținută în cadrul Secției de extracție vegetală.

Cu această ocazie, s-a observat prezenţa unui alcaloid care nu face parte din grupa ergotoxinei şi care ar putea fi un alcaloid încă necunoscut.

3. S-a stabilit raportul procentual al alcaloizilor din proba analizată.

4. Metoda poate fi folosită la controlul purităţii preparatelor injectabile care conţin săruri ale ergotoxinei.

BIBLIOGRAFIE

1. POLOVRAGEANU I., STERESCU M. — *Farmacia,* 1956, nr. 3, p. 234.
2. STOLL A. — *Oesterr. Chem. Zeitung,* 1952, *53,* p. 73.
3. STOLL A. şi colaboratorii — *Helv. Chim. Acta,* 1941, *34,* p. 1 544.
4. STOLL A., HOFFMANN A. — *Helv. Chim. Acta,* 1943, *26,* p. 1 570.
5. MACEK K., VANECEK S. — *Die Pharmazie,* 1955, *10,* p. 422—429.
6. STOLL A. — *Helv. Chim. Acta,* 1954, *37,* p. 820.
7. URK H. W. — *Pharm. Weekblad.,* 1929, *66,* p. 473.
8. ABE M., YAMDNO T. — *J. Agr. Chem. Soc. Japan,* 1952, *25,* p. 458
9. STOLL A. şi colaboratorii — *Helv. Chim. Acta,* 1954, *37,* p. 1 815.

Articol intrat în redacţie în octombrie 1956.

РЕЗЮМЕ

К ВОПРОСУ О КАЧЕСТВЕННОМ И КОЛИЧЕСТВЕННОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ АЛКАЛОИДОВ В СПОРЫНЕ ПРИ ПОМОЩИ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО МЕТОДА НА БУМАГЕ

М. Стереску, С. Факлер

Авторы экспериментировали два хроматографических метода на бумаге для установления наличия и количественного определения алкалоидов из группы эрготоксина.

При помощи этих методов был изучен состав пробы эрготоксина, извлеченного в отделении растений химико — фармацевтического научно—исследовательского института в Бухаресте.

Эти методы были применены также и для контроля растоворов для выпрыскиваний, содержащих этансульфонат эрготоксина.

RÉSUMÉ

ESSAIS D'IDENTIFICATION ET DOSAGE DES ALCALOÏDES DE L'ERGOT DE SEIGLE PAR LA CHROMATOGRAPHIE SUR PAPIER

M. Steresco, S. Facler

Les auteurs ont expérimenté deux méthodes chromatographiques sur papier, pour l'identification et le dosage des alcaloïdes du groupe de l'ergotoxine.

On a étudié, en utilisant ces méthodes, la composition d'un échantillon d'ergotoxine extraite dans le cadre de la Section de plantes de l'Institut de recherches chimico-pharmaceutiques.

Cette méthode a été appliquée, de même pour le contrôle des solutions injectables qui contiennent l'éthanesulfonate d'ergotoxine.

SUMMARY

ATTEMPTS IN VIEW OF THE IDENTIFICATION AND DOSAGE OF SECALE CORNUTUM ALKALOIDS THROUGH PAPER CHROMATOGRAPHY

M. Sterescu, S. Facler

The authors have experimented two methods of paper chromatography for the identifcation and dosage of the alkaloids of the ergotoxin group

By means of these methods, a study was made of the composition of a sample of ergotoxin extracted in the Herb-Department of the Institute for Pharmaceutical Research.

The method was also used in verifying injectable solutions which contain ergotoxin ethanesulphonate.

ZUSAMMENFASSUNG

VERSUCHE ZUR ERKENNUNG UND QUANTITATIVER BESTIMMUNG VON SECALE CORNUTUM-ALKALOIDE MITTELS PAPIERCHROMATOGRAPHIE

M. Sterescu, S. Facler

Die Verfasser haben zwei Papierchromatographiemethoden zwecks Erkennung und quantitativer Bestimmung der Alkaloiden aus der Gruppe des Ergotoxins experimentiert.

Mittels dieser Methoden wurde die Zusammensetzung einer in der Pflanzenabteilung des chemopharmazeutischen Forschungsinstituts hergestellten Ergotoxinprobe untersucht.

Diese Methode wurde auch zur Prüfung der injizierbaren Lösungen, welche Ergotoxinäthansulfat enthalten, angewandt.

---

*Cercetări pentru sintetizarea unor noi derivaţi ai acidului izovalerianic**

Farm. T. Berger, farm. Fl. Gagiu, chimist Cl. Schönberger

Lucrare efectuată la Institutul de cercetări chimico-farmaceutice, Filiala Cluj

Acidul izovalerianic constituie materia primă de bază pentru sinteza unor medicamente de mult timp introduse în terapie, ca : α-bromizovalerilurea (bromural), bromizovaleril de borneol (valisan), izovaleril de borneol (bornival), acid α-aminoizovalerianic (valin), α-iodizovaleril de uree (iodival) etc.

Dintre medicamentele sedative, rădăcina de valeriană şi cele două tincturi preparate din ea (spirtoasă şi eterată) se întrebuinţează şi astăzi în mod curent.

Produsele sintetice (cloral hidratul, etiluretanul, amilen hidratul, ca şi barbituricele) au o acţiune mai mult hipnotică decît sedativă, astfel că n-au putut înlocui valeriana în cazurile cînd se urmărea un efect sedativ sau cînd bolnavul suferea de insomnie, datorită unei stări nervoase cauzate de excitarea scoarţei cerebrale.

Totuşi, pe cînd în seria hipnoticelor propriu-zise (a barbituricelor) se înscriu mereu noi realizări, cercetările întreprinse în seria ureidelor, respectiv a hipnoticelor moderate, cu acţiune predominant sedativă, nu au mai înregistrat, în ultimii ani, aproape nici un progres, în afară de sin-

---

* Comunicare prezentată la Societatea ştiinţelor medicale, Secţia farmacie, Filiala Cluj, la 6 iunie 1956.

tetizarea α-bromizovalerilureei și a altor ureide (dietilbromacetilureida sau adalina și derivatul său acilat, abasina).

Colectivul nostru și-a propus ca, pornind de la acidul izovalerianic, să sintetizeze o serie de sedative, a căror acțiune terapeutică să fie mai pronunțată decît aceea a ureidelor cunoscute.

Dată fiind importanța pe care o are temperatura în reacțiile de oxidare, ne-am propus să întreprindem, în primul rînd, studiul temperaturii în reacția de oxidare a alcoolului izoamilic la acid izovalerianic.

Metoda de preparare utilizată de noi a fost aceea de oxidare cu permanganat de potasiu în mediu alcalin:

$$3\ (CH_3)_2-CH-CH_2-CH_2OH + 4\ KMnO_4 = 3(CH_3)_2CH-CH_2-COOK + 4\ MnO_2 + KOH + 4\ H_2O$$

În urma experimentărilor efectuate, s-a constatat că temperatura este factorul care influențează cel mai mult mersul și randamentul reacției.

În studiul termodinamic al reacției, s-a ținut seama că sistemul este în fază condensată și s-a calculat afinitatea după „prima aproximație" a lui Ulich.

Din valoarea afinității, s-a tras concluzia că, din punct de vedere termodinamic, reacția este foarte puternic exotermă și, practic, poate avea loc la orice temperatură (literatura indică temperatura de 21^0).

Calculînd valoarea afinității (A) pentru diferite temperaturi (T), rezultă:

la T = 273^0 = 0^0 . . . . A = — 121.737
la T = 298^0 = 25^0 . . . . A = — 120.748
la T = 323^0 = 50^0 . . . . A = — 119.858

De aici reiese că valoarea absolută a afinității scade o dată cu creșterea temperaturii și deci această creștere are o influență defavorabilă, înlesnind reacțiile de oxidare secundară în detrimentul randamentelor în acid izovalerianic.

Rezultatele încercărilor noastre de laborator, consemnate în tabelul I, sînt în concordanță cu calculele teoretice.

Tabelul I

Experiența	Temperatura (în ^{0}C)	Randamentul (în $^0/_0$)
1	+ 5	85
2	+10	83
3	+13	82
4	+21	69
5	+28	58
6	+41	35

În consecință, limita de temperatură optimă este între 10 și 15^0, reacția de oxidare produsă sub temperatura de 10^0 avînd ca urmare o creștere neînsemnată a randamentului.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. SINTETIZAREA α-BROMIZORALERILETILURETANULUI

Proprietăţile sedative şi slab hipnotice ale ureidei de α-bromizovalerianic, precum şi acţiunea hipnotică a etiluretanului, ne-au determinat să încercăm îmbinarea efectelor lor farmacodinamice, prin sintetizarea α-bromizovaleriletiluretanului.

Această sintetizare s-a efectuat în două faze:

a) Prepararea bromurii de α-bromizovalerianic, care s-a făcut prin adăugarea bromului în acidul izovalerianic, în prezenţa fosforului roşu, conform indicaţiilor din literatură. Randament = 90%.

b) Condensarea produsului prin adăugare de bromură de α-bromizovalerianic, la rece şi în porţiuni, peste etiluretanul pulverizat, suspendat în toluen (în proporţie de 1 : 1,2 moli) şi apoi prin încălzirea pînă la 95°. După răcirea masei de reacţie la aproximativ 30°, se adaugă, pînă la pH 7, soluţie de carbonat de sodiu 3%. Substanţa obţinută se recristalizează din alcool diluat. Randament = 78—80%.

α-bromizovalerietiluretanul astfel obţinut este o substanţă albă, sidefoasă, inodoră, cu p.t. 110—111°, solubilă în alcool, eter, cloroform, acetonă, greu solubilă în apă.

Analiză: s-au dozat ionii N şi Br. Calculat: N 5,5%, Br 31,74%. Găsit: N 5,29%, Br 32,02%.

Încercările de toxicitate au arătat că produsul este bine tolerat, fără a prezenta fenomene toxice, iar experimentările preliminare au pus în evidenţă efectul său sedativ; cercetările farmacodinamice sînt în curs de efectuare.

II. SINTEZA UNOR PRODUŞI IODURAŢI AI DERIVAŢILOR ACIDULUI IZOVALERIANIC

În terapie este introdus un mare număr de derivaţi ioduraţi, a căror folosire se bazează pe indicarea iodului organic în arterioscleroză, astm, reumatism.

Întrucît în aceste afecţiuni, pe lîngă acţiunea specifică a iodului, este indicată şi o acţiune sedativă şi cum efectul sedativ al brom-ureidelor se datoreşte numai parţial bromului (derivatul nebromurat posedînd el însuşi acest efect), ne-am propus să sintetizăm, pornind chiar de la combinaţiile bromurate, şi derivaţii ioduraţi ai α-bromizolvalerilureei şi, respectiv, ai α-bromizovaleriluretanului.

1. *α-iodizovalerilureea.* Într-un amestec de acetonă-alcool se fierbe, timp de 30 de minute, un amestec de 1 mol α-bromizovaleriluree cu 1,1 moli iodură de potasiu şi se toarnă apoi în 4 volume de apă. Se obţine derivatul iodurat, cu p.t. 179—180° şi cu un conţinut de 46,99% iod.

2. *α-iodizovaleriletiluretanul.* Se fierbe în alcool timp de 3—4 ore, 1 mol α-bromizovaleriluretan cu 1,2 moli iodură de potasiu. Se lasă pînă a doua zi, se filtrează şi se toarnă peste 4 volume de apă. Se obţine o substanţă albă, cristalină, uşor solubilă în alcool, greu solubilă în apă, cu p.t 121°.

Analiză: s-au dozat ionii N şi I. Calculat: N 4,68%, I 42,4%. Găsit: N 4,55%, I 42,38%.

Substanţele descrise se găsesc în studiu farmacodinamic.

BIBLIOGRAFIE

BEILSTEIN'S — Handbuch der Org. Chemie, Ed. IV., vol. H VIII, p. 63.
* * * — B.I.O.S., Raport 1 713, p. 22—24.
KARAPETIANŢ H. M. — Termodinamică chimică, Editura Tehnică, Bucureşti. 1954. p. 68.
ERDEY GRUZ — Fizikai-Kémia, Tankönyv Kiado, Budapest, 1954, p. 318—332.
GRIGNARD V. — Traité de Chimie Organique, vol. IX, Editura Masson, Paris, 1948, p. 308.
LEBEAU, COURTOIS — Traité de Pharmacie Chimique, vol. III, Editura Masson, Paris, 1946, p. 39.
* * * — Merck Index, Editura Rahway, New-York, 1955.
* * * — Tehnologia medicamentelor (elemente), Editura Tehnică, Bucureşti, 1954, p. 100—163.
TOKUTARA ICHIKAVA — *Chemisches Zentralblatt,* 1935, vol. II, p. 3 090.

Articol intrat în redacţie în august 1956.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЯ В СВЯЗИ С СИНТЕЗОМ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОВАЛЕРИАНОВОЙ КИСЛОТЫ

Т. Бергер, Ф. Гажиу, К. Шенбергер

Исследования, проведенные авторами, состояли из 3 этапов и были направлены:

— на установление оптимальных температурных условиях уля окисления изоамилового алкоголя и его превращения в изовалериановую кислоту;

— на приготовление препарата альфабромизовалерилэтилуретана;

— на получение иодсодержащих производных изовалериановой кислоты (альфаиодизовалерилмочевина и альфаиодизовалерилэтилуретан).

RÉSUMÉ

RECHERCHES POUR LA SYNTHÈSE DE CERTAINS NOUVEAUX DÉRIVÉS DE L'ACIDE ISOVALÉRIANIQUE

T. Berger, Fl. Gagiu. Ci. Schönberger

Les recherches poursuivies par les auteurs ont présenté trois étapes, ayant pour but:

— l'établissement du domaine optime de température pour l'oxydation de l alcool isoamylique à l'acide isovalérianique;

— preparation du produit α-brome-isovaleriléthyleuréthane;

— l'obtention de certains produits iodurés des dérivés de l'acide isovalerianique (l'α-iodisovalérilurée et l'α-iodisovalérilethyluretane).

SUMMARY

INVESTIGATIONS REGARDING THE SYNTHETIC PREPARATION OF DERIVATIVES OF ISOVALERIANIC ACID

T. Berger, Fl. Gagiu, Cl. Schönberger

The investigations undertaken by the authors have gone through three stages, aiming at:

— the determination of the optimum temperature-limits for the oxidation of iso-amylic alcohol into isovalerianic acid;

— the preparation of the product α-bromisovalerylethilurethane;

— the obtention of certain iodinated products of the isovalerianic acid derivatives (α-iodisovalerylurea and α-iodisovalerylethylurethane).

ZUSAMMENFASSUNG

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE SYNTHESE EINIGER NEUER DERIVATE DER ISOVALERIANSÄURE

T. Berger, Fl. Gagiu. Cl. Schönberger

Die von den Verfassern vorgenommenen Untersuchungen umfassten drei Etappen und verfolgten:

— die Feststellung des optimalen Temperaturbereichs bei der Oxydation des Isoamylalkohols zur Isovaleriansäure;

— die Herstellung von α-Bromisovaleryläthylurethan;

— die Gewinnung einiger Jodpräparate der Isovaleriansäurederivate (α-Jodisovalerylurea und α-Jodisovaleryläthylurethan).

Observaţii preliminare asupra proprietăţilor antibiotice ale ciupercii Sclerotinia Sclerotiorum

Dr. **P. Gheorghiu,** farm. **O. Bojor**

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacologie al Facultăţii de medicină generală, Bucureşti

Sclerotinia Sclerotiorum (S. Libertiana Fuck) este o ascomicetă din ordinul *Helotiales,* familia *Helotiaceae.*

Miceliul acestei ciuperci, formă destul de răspîndită în culturile de floarea soarelui („putregaiul cenuşiu de floarea soarelui"), se întîlneşte uneori şi la alte plante pe care le parazitează, ca: soia, morcov, pătrunjel, tomate, cînepă, tutun, fasole, mazăre, trandafir, crini, gherghine, precum şi pe compozee şi umbelifere din flora spontană.

Pe lîngă viaţa parazită pe care o duce pe diferite plante, spontane sau cultivate, ciuperca poate avea şi o viaţă saprofită, pe diferite resturi vegetale.

În laborator ea se cultivă uşor, prin implantarea pe mediile solide, obişnuite pentru ciuperci, a unor secţiuni de sclerot (formă de rezistenţă); în 3—4 zile, acestea dezvoltă un miceliu bogat, alb-pufos, format din hife miceliene (fig. 1).

Din punct de vedere chimic, *Sclerotinia Sclerotiorum* are o compoziţie foarte variată, conţinînd manitol, trehaloză, glucoză etc., şi un amestec de alcaloizi, cărora li s-a atribuit o acţiune excitantă asupra musculaturii netede a uterului. Ca şi alcaloizii din ergotul de secară, aceştia suprimă acţiunea motoare pe care o exercită adrenalina asupra irisului sau a vaselor sanguine de broască.

Din literatura de specialitate consultată reiese că s-au făcut cercetări asupra acţiunii ocitocice a sclerotului şi miceliului acestei ciuperci, cu scopul de a o subsitui ergotului de *Claviceps purpurea.*

Preparînd culturi de *Sclerotinia Sclerotiorum* pe medii nutritive, în scopul de a-i studia acţiunea farmacodinamică, am observat întîmplător că ciuperca prezintă şi proprietăţi antibiotice, de care ne vom ocupa în această notă.

Cultivînd ciuperca pe medii solide, întreaga suprafaţă a mediului a fost acoperită (în 6—7 zile) de miceliu, care s-a dezvoltat uşor, fără să fi fost împiedicat de alte ciuperci sau bacterii pătrunse accidental.

În schimb, cultivată alături de unele specii din genul *Penicillium, Sclerotinia Sclerotiorum* a inhibat aproape complet puterea de dezvoltare a acestora, fără ca propria ei creştere să fi fost împiedicată, ajungînd chiar pînă la forma de sclerot. Aceste observaţii ne-au atras atenţia asupra proprietăţilor antibiotice pe care le are ciuperca.

Fig. 1.

Pentru cercetări, am cultivat ciuperca pe geloză sau pe mediul special Mc. Crea, la pH 6,5 şi la 24^0.

Încercările preliminare au fost făcute pe geloză, punînd miceliul ciupercii în contact cu stafilococul auriu Oxford.

În acest scop, am folosit o serie de eprubete înclinate, am implantat miceliul de *Sclerotinia Sclerotiorum* într-un singur punct, pe treimea inferioară a gelozei. Am cultivat ciuperca la 24^0, pînă în momentul în care fragmentul de miceliu însămînţat a format hife miceliene dese, care au acoperit treimea inferioară a culturilor. Apoi, pe cele două treimi rămase libere, am însămînţat în linie verticală stafilococul auriu Oxford. După ce eprubetele au fost ţinute 24 ore la 37^0, s-a observat, faţă de probele-martor însămînţate pe geloză fără ciupercă, o puternică zonă de inhibiţie (fig. 2). Nu s-a constatat vreo acţiune excitantă la limita dezvoltării stafilococului.

Continuînd cercetările în această direcţie am preparat, în cutii Petri, medii de cultură cu agar, pe care am întins un strat subţire de suspensie de stafilococ în bulion. După ce cutiile însămînţate au fost ţinute timp de 2 ore la 37^0, am aşezat pe suprafaţa agarului rondele sterilizate de hîrtie de filtru, îmbibate cu suspensie de 1/100 miceliu în soluţie izotonică sterilizată de clorură de sodiu. La rondelele cu un diametru de 5 mm s-a observat, după 24 de ore, o zonă de inhibare circulară, care se întinde pînă la 20 mm de la marginea rondelelor.

Din aceste prime observaţii am putut constata că ciuperca are o puternică acţiune bacteriostatică asupra stafilococului Oxford.

Folosind 1 ml suspensie 1/100 miceliu de *Sclerotinia Sclerotiorum,*

am constatat că această ciupercă are o acţiune asemănătoare şi asupra unei culturi de 10 ml bulion cu streptococ Wheatley.

Din cercetările preliminare întreprinse de noi, rezultă următoarele:

1. ciuperca *Sclerotinia Sclerotiorum* se cultivă uşor pe cele mai variate şi simple medii de cultură solide;

2. această ciupercă prezintă o puternică acţiune antibiotică, atît asupra stafilococului auriu Oxford, cît şi asupra streptococului Wheatley.

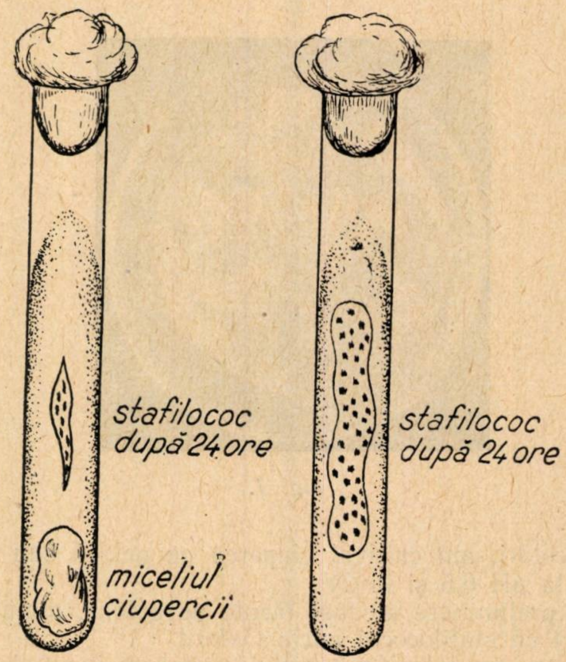


Fig. 2. — Acţiunea miceliului de *Sclerotinia Sclerotiorum* asupra stafilococului auriu Oxford

Cercetările noastre continuă, fiind axate pe următoarele obiective:

— stabilirea acţiunii antibiotice pe un număr cît mai mare de specii microbiene;

— studiul complet al acţiunii farmacodinamice;

— găsirea posibilităţilor de extragere a principiilor active.

BIBLIOGRAFIE

HELD M. V. — *Phytopathology* — 1955, nr. 1, p. 39.

KAWAMURA S. — *Chemical Abstracts*, 1954, p. 2 169 a.

KAWAMURA S. — *Chemical Abstracts*, 1952, p. 5 535 e, f.

PURDY H. L. — *Phytopathology*, 1955, nr. 8, p. 421.

PURDY H. L., GROGAN R. G. — *Phytopathology*, 1954, nr. 1, p. 36.

WEYER A. F. — *Chemical Abstracts*, 1954, p. 2 099 e.

Articol intrat în redacţie în noiembrie 1956.

РЕЗЮМЕ

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ ПО ПОВОДУ АНТИБИОТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГРИБКА SCLEROTINIA SCLEROTIORUM

П. Георгиу, О. Божор

Авторы указывают, что, кроме оцитотического благоприятствующего схваткам действия, которым обладают мицелий и склероций грибка *Sclerotinia Sclerotiorum*, этот грибок обладает также сильным антибиотическим действием, что подтверждается исследованиями, проведенными на золотистом стафиллококке — штамм Оксфорд — и на стрептококке — штамм Уайтлей.

Исследования продолжаются в целях опытного изучения возможно большего числа микробных видов.

RÉSUMÉ

OBSERVATIONS PRÉLIMINAIRES, CONCERNANT LES PROPRIÉTÉS ANTIBIOTIQUES DU CHAMPIGNON SCLEROTINIA SCLEROTIORUM

P. Gheorghiu, O. Bojor

Le champignon *Sclerotinia sclerotiorum,* conjointement avec l'action ocytocique du mycélium et du sclérote, possède aussi une puissante action antibiotique, confirmée par les recherches effectuées sur le staphylocoque doré Oxford et sur le streptocoque Wheatley.

Les recherches se poursuivent en vue de l'expérimentation sur un plus grand nombre d'espèces microbiennes.

SUMMARY

PRELIMINARY OBSERVATIONS ON THE ANTIBIOTIC PROPERTIES OF THE FUNGUS *SCLEROTINIA SCLEROTIORUM*

P. Gheorghiu, O. Bojor

The authors show that, besides the ocitocic effects of the mycelium and sclerotum, the fungus *Sclerotinia Sclerotionum* also exerts a strong antibiotic action, confirmed by the investigations carried out with Staphylococcus aureus Oxford and with the Wheatley streptococcus.

Investigations are unde way, in view of testing the substance in a greater number of microbe species.

ZUSAMMENFASSUNG

VORLÄUFIGE BEMERKUNGEN ÜBER DIE ANTIBIOTISCHEN EIGENSCHAFTEN DES PILZES *SCLEROTINIA SCLEROTIORUM*

P. Gheorghiu, O. Bojor

Die Verfasser zeigen, dass neben der wehenfördernden Wirkung des Myzeliums und des Sklerotums des Pilzes *Sclerotinia sclerotiorum* dieser auch eine ausgeprägte antibiotische Wirkung entfaltet, welche durch Untersuchungen mit Staphylococcus aureus Oxford und Streptococcus Wheatley bestätigt wurde.

Die Forschungen an einer grösseren Anzahl von Mikrobenarten sind im Gange.

*Determinarea suprafeței specifice a cărbunelui adsorbant**

Farm. dr. A. Constantinescu

Lucrare efectuată în Laboratorul de fizică al Facultății de farmacie din București

Cunoscut din timpurile cele mai vechi, cărbunele a fost întrebuințat încă din antichitate ca medicament, pentru ca spre sfîrșitul secolului al XVII-lea să apară chiar în prescripțiile medicale.

Scheele semnalează în 1778, pentru prima oară, puterea adsorbantă a cărbunilor față de gaze iar, ulterior, Loewitz pune în evidență puterea de decolorare a acestora.

Treptat, posibilitățile de întrebuințare a cărbunelui ca adsorbant și decolorant s-au lărgit din ce în ce mai mult, în prezent în laboratoare și industrii reclamîndu-se un cărbune de calitate cît mai bună.

Valoarea cărbunelui oficinal este dată de puterea sa adsorbantă care, conform Farmacopeei, se apreciază în raport cu capacitatea acesteia de a decolora o soluție de albastru de metilen.

Decolorarea este rezultatul adsorbției albastrului de metilen și depinde, printre alți factori, și de mărimea suprafeței specifice a cărbunelui adsorbant folosit.

Întrucît în literatura de specialitate consultată nu am găsit date cu privire la mărimea suprafeței specifice a cărbunelui folosit în farmacie, ne-am propus să determinăm, comparativ cu alte varietăți de cărbune (negru de fum, cărbune de măști), mărimea suprafeței specifice a cărbunelui animal și vegetal oficinal, explicînd totodată și mecanismul adsorbției pe cărbune a corpurilor studiate.

Farmacopeea Romînă ediția a VI-a apreciază puterea de adsorbție a cărbunelui după capacitatea acestuia de a produce decolorarea unei soluții de albastru de metilen, în condițiile următoare:

Se usucă circa 0,5 g cărbune la 120° și se trec printr-o sită deasă; se ia 0,1 g cărbune într-o eprubetă de sticlă cu dop de sticlă și se agită cu 25 ml soluție de albastru de metilen 0,15%; amestecul trebuie să se decoloreze. Se continuă adăugarea a cîte 5 ml din soluția de albastru de metilen, agitînd puternic de fiecare dată; 0,1 g cărbune trebuie să decoloreze cel puțin 35 ml soluție albastru de metilen, iar lichidul să se mențină incolor timp de 5 minute.

Să calculăm suprafața specifică a cărbunelui, potrivit condițiilor cerute de Farmacopee: 0,1 g cărbune decolorează 35 ml albastru de metilen 0,15%, 1 g de cărbune adsorbind deci 0,525 g albastru de metilen.

Considerînd densitatea albastrului de metilen 1,10, volumul unei molecule devine:

$$V = \frac{\text{greutatea moleculară}}{d \times N}$$

$$V = \frac{373{,}73}{1{,}10 \times 6{,}06 \times 10^{23}} = 56{,}1 \times 10^{-23}\ \text{cm}^3$$

---

* Comunicare prezentată la Sesiunea științifică a Institutului medico-farmaceutic din București, aprilie 1956.

Dacă presupunem că molecula are forma unei sfere, suprafaţa proiecţiei sale este S.

$$V = \frac{4}{3} \times \pi \times R^3$$

$$R = \sqrt[3]{\frac{3V}{4\pi}} = \sqrt{0{,}2385 \times 56{,}1 \times 10^{-23}} = 0{,}511 \times 10^{-7}$$

$$S = 0{,}511^2 \times 3{,}14 \times 10^{-14} = 0{,}8253 \times 10^{-14}$$

Să calculăm numărul de molecule aflate în 0,525 g albastru de metilen, care au fost adsorbite pe 1 g de cărbune.

Dacă o moleculă gram de albastru de metilen (gr. mol. = 373,73) conţine $6{,}06 \times 10^{23}$ molecule, în 0,525 g albastru de metilen se vor găsi :

$$X = \frac{0{,}525 \times 6{,}06 \times 10^{23}}{373{,}73} = 0{,}0085 \times 10^{23} \text{ molecule}$$

Pentru a afla suprafaţa specifică a cărbunelui, vom înmulţi numărul de molecule aflat în cantitatea adsorbită de un gram de cărbune cu suprafaţa ocupată de proiecţia unei molecule de albastru de metilen :

$$S = 0{,}0085 \times 10^{23} \times 0{,}8253 \times 10^{-14} = 701 \text{ m}^2$$

Aşadar, pentru a determina mărimea suprafeţei specifice a cărbunelui adsorbant, am folosit relaţia :

în care

$S = \gamma_\infty \times N \times q$

γ_∞ = moli adsorbiţi/g

$N = 6{,}06 \times 10^{23}$

iar

q = suprafaţa ocupată de proiecţia unei molecule de albastru de metilen.

Considerînd că suprafaţa cărbunelui folosit ca adsorbant este practic egală cu suma suprafeţelor ocupate de proiecţiile moleculelor adsorbite la echilibru, rezultatele determinărilor noastre conduc la un mod de exprimare convenţională pentru mărimea suprafeţei specifice a cărbunelui adsorbant. Astfel se determină suprafaţa necesară, raportată la un gram cărbune adsorbant şi nu suprafaţa reală a acestui cărbune.

Ţinînd seama de unele inconveniente prezentate de adsorbţia albastrului de metilen pe cărbune, ne-am propus să cercetăm şi adsorbţia altor substanţe.

Ne-am oprit asupra soluţiilor de fenol, indicate şi de alţi autori în cercetarea calităţii cărbunelui adsorbant.

Cunoscînd cantitatea maximă de substanţă adsorbită (γ_∞) precum şi valoarea lui N şi suprafaţa (q) ocupată de o moleculă de fenol la adsorbţie :

în care

$S = \gamma_\infty \times N \times q$,

γ_∞ = moli/g

$N = 6{,}06 \times 10^{23}$

q = suprafaţa ocupată de radicalul polar al peliculei de adsorbţie (în cazul fenolului 24 A^2), putem calcula valoarea suprafeţei de adsorbţie.

Studiind adsorbţia fenolului pe cărbune vegetal neactivat şi activat cu clorură de zinc, acid fosforic, acid sulfuric, ca şi pe cărbune animal spălat, am obţinut datele din tabelul I.

Din datele prezentate se constată că regula lui Freundlich se aplică satisfăcător în cazul adsorbţiei fenolului pe cărbunii cercetaţi :

$X/n = \beta . C^{\frac{1}{p}}$, în care X/n este cantitatea de substanţă fixată pe unitatea de masă de corp adsorbant, β şi $\frac{1}{p}$ sînt constante caracteristice sistemului, iar C, concentraţia finală a soluţiei.

Expresia logaritmică a curbei adsorbţiei este reprezentată prin ecuaţia:

$$\log \frac{X}{m} = \log \beta + \frac{1}{p} \log C$$

Tabelul I

Nr. crt.	Felul cărbunelui	Suprafaţa de adsorbţie (m^2/g)
1	Cărbune vegetal activat cu clorură de zinc	520
2	Cărbune vegetal activat cu acid fosforic	698
3	Cărbune vegetal activat cu acid sulfuric	453
4	Cărbune animal spălat	378
5	Cărbune vegetal neactivat, varietatea I	91
6	Cărbune vegetal neactivat, varietatea a II-a	84
7	Cărbune vegetal neactivat, varietatea a III-a	77

Procedînd în acelaşi mod am găsit pentru cărbunele de măşti tip Norit suprafaţa de adsorbţie de 750 m^2, iar pentru negru de fum, 60 m^2.

Mecanismul adsorbţiei pe cărbune

În ceea ce priveşte explicaţia fenomenului de adsorbţie a albastrului de metilen şi fenolului la suprafaţa cărbunelui, credem că cea mai potrivită dintre toate teoriile este aceea rezultată din lucrările lui Devaux şi Langmuir privitoare la straturile superficiale de pelicule monomoleculare, alcătuite din diferite lichide sau gaze şi existente la suprafaţa solidelor.

Hardy, Harkings, Adam şi Perrin s-au ocupat de aranjamentul moleculelor din vecinătatea suprafeţelor de separare a două lichide, a unui gaz şi unui solid. Aceste aranjamente moleculare superficiale se datoresc următoarelor două cauze :

1. natura moleculei ;
2. predispoziţia specială a moleculei în anumite condiţii.

Cercetările spectroscopice asupra soluţiilor şi peliculelor mono- şi plurimoleculare au confirmat numeroase din constatările făcute pînă în prezent în acest domeniu.

De asemenea, concluziile obţinute cu ajutorul razelor X au lămurit în mare măsură multe din aspectele privitoare la această problemă.

Fenomenul de adsorbţie observat la substanţele cercetate este comparabil cu fenomenele care se petrec cu produsele organice cu molecule lungi şi lamele stratificate.

Într-adevăr, spectrografia straturilor de substanţe cu lanţuri lungi, orientate pe sticlă sau pe metale, permite să se constate o orientare analogă celei observate la etalarea acizilor pe apă. De asemenea, condiţiile care duc la formarea peliculelor pe suprafaţa apei, precum şi la formarea straturilor de acizi graşi şi a altor corpuri asemănătoare, sînt aceleaşi pentru un mare număr de cristale solide.

Este necesar ca substanţele cristaline să prezinte o oarecare stare lamelară, clivîndu-se uşor în straturi fine care alunecă unele peste altele.

Structura lamelară a acestor substanţe este totdeauna atribuită aceloraşi cauze :

— orientarea generală a moleculelor de-a lungul lamelelor ;

— prezenţa în molecule a unor grupări active, de exemplu : COOH, CO, OH, structură lactonică.

Această fixare a peliculelor la suprafaţa apei este explicată de Langmuir şi de alţii printr-o legătură între hidrogenul apei şi carboxilul acidului gras (de exemplu : acid oleic), numită puncte de hidrogen, care ar forma o combinaţie slabă, denumită combinaţie de adsorbţie.

Acest gen de legătură explică existenţa în soluţie a moleculelor dimere, trimere etc.

Noi credem că şi în cazul adsorbţiei fenolului şi albastrului de metilen, mecanismul fenomenului, despre care nu cunoaştem altă explicaţie, este următorul : atît fenolul, cît şi albastrul de metilen prezintă, prin natura moleculei lor, posibilitatea de a pune în evidenţă, în condiţii prielnice, puntea de hidrogen sau alte legături de acest gen.

Cercetările amintite mai sus ne permit să afirmăm că şi corpurile studiate de noi se fixează la suprafaţa cărbunelui, la începutul adsorbţiei, sub forma unor pelicule.

BIBLIOGRAFIE

DEVAUX H. — *Journ. de Phys.*, 1904, nr. 3, p. 450 ; 1912, nr. 2, p. 699 şi 891.
DUMANSKI A. V. — Coloizii. Editura de stat, Bucureşti, 1949, p. 161.
LANGMUIR I. — *Journ. Am. Chem. Ass.*, 1917, nr. 39, p. 1 869.
PUTILOVA I. N. — Lucrări practice de chimie coloidală, Editura tehnică, Bucureşti, 1954, p. 120.
SOLOVIU E. — Studii asupra adsorbţiei dinamice din soluţii pe cărbune activ (Teză), Bucureşti 1935, p. 69.
SURUN P. — Teză, Facultatea de farmacie, Paris, 1926, p. 65.

Articol intrat în redacţie în septembrie 1956.

РЕЗЮМЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПОВЕРХНОСТИ УГЛЯ ПРИМЕНЯЕМОГО ДЛЯ АДСОРБЦИИ

А. Константинеску

Целью этой работы является определение специфической поверхности официнального животного и растительного угля по сравнению с другими разновидностями угля.

Исходя из предположения, что сумма площадей занятых проекцией адсорбированных молекул, находящихся в состоянии равновесия, равна поверхности угля как адсорбента, автор излагает формулу и соответствующие вычисления для определения специфической поверхности угля применяемого для адсорбции.

RÉSUMÉ

LA DÉTERMINATION DE LA SURFACE SPÉCIFIQUE DU CHARBON ADSORBANT

A. Constantinesco

L'auteur, dans ce travail, se propose de déterminer l'étendue de la surface spécifique du charbon animal et végétal officinal par comparaison aux autres variétés de charbon.

En partant de l'hypothèse que la somme des surfaces occupées par les projections des molécules adsorbées à l'équilibre est égale à la surface du charbon comme adsorbant, l'auteur décrit la formule et les calculs établis pour la détermination de la surface spécifique du charbon adsorbant.

SUMMARY

DETERMINATION OF THE SPECIFIC SURFACE OF ADSORBENT CHARCOAL

A. Constantinescu

In the present paper, the author endeavoured to determine the extent of the specific surface of officinal animal and vegetable charcoal, as compared to other charcoal varieties.

Starting from the hypothesis that the sum of the surfaces occupied by the projections of the adsorbed molecules at equilibrium is equal to the surface of charcoal as an adsorbent, the author describes the formula and the calculations established for the determination of the specific surface of adsorbent charcoal.

ZUSAMMENFASSUNG

DIE BESTIMMUNG DER SPEZIFISCHEN OBERFLÄCHE DER ADSORBIERENDEN KOHLE

A. Constantinescu

In der vorliegenden Arbeit versucht der Verfasser, das Ausmass der spezifischen Oberfläche der offizinellen Tier- und Pflanzenkohle vergleichend mit anderen Kohlenarten zu bestimmen.

Von der Annahme ausgehend, dass die Summe der im Gleichgewicht von den adsorbierten Molekülen bedeckten Oberflächen der als Adsorbens benützten Kohlenoberfläche gleichkommt, beschreibt der Verfasser die für die Bestimmung der spezifischen Oberfläche der adsorbierenden Kohle festgelegte Formel und deren Berechnung.

Prepararea unui extract injectabil de organe, cu activitate hialuronidazică *

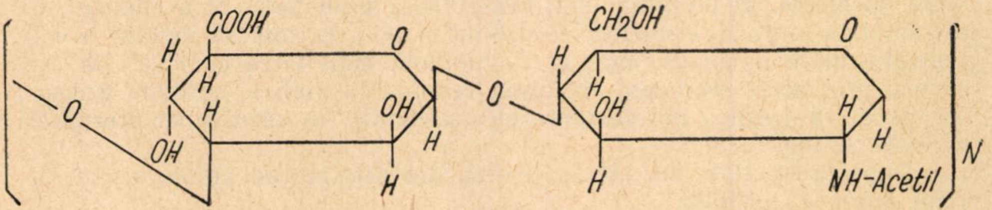
Farm. **P. Gălășanu**, dr. **T. Crișan**, dr. **I. Streza**, dr. **R. Sberea**, Timișoara

Hialuronidaza a fost descoperită în 1928. Această substanță se găsește în diferite umori și țesuturi ale organismului animal (în special în testicule), unde favorizează difuziunea, precum și în anumite culturi bacteriene, în veninul șerpilor și al unor insecte.

Hialuronidaza este o carbohidrază complexă (în cea mai mare parte o mucopolizaharază); substratul ei este constituit dintr-un mucopolizaharid și anume acidul hialuronic. Explicația activității hialuronidazei este strîns legată de cunoașterea constituției și localizării acestui substrat.

Acidul hialuronic, produs al țesutului hialin, se găsește în lichidul sinovial, în corpul vitros, în cordonul ombilical, și constituie substanța fundamentală intercelulară și intertisulară. Soluțiile apoase de acid hialuronic sînt dotate cu o mare viscozitate: soluția de acid hialuronic 0,1% în soluție izotonică de clorură de sodiu are, în raport cu apa, viscozitatea 12. Determinările viscozimetrice asupra hialuronatului de potasiu au condus la stabilirea lungimii moleculei (4 700—10 000 Å) și a greutății moleculare (200 000—500 000). Avînd o moleculă fibrilară și o structură neomogenă — așa cum arată studierea la microscopul electronic a unei pelicule de hialuronat de potasiu — acidul hialuronic poate forma cu apa geluri polimorfe complexe. Unele procese patologice sînt legate tocmai de acest fenomen (tumefierile deformante reumatismale, hidrartrozele).

Din punct de vedere chimic, acidul hialuronic are o structură de polimer înalt, monomerul acestuia fiind un dizaharid format din condensarea unei molecule de N-acetilglucozamină cu o moleculă de acid glicuronic.



acidul hialuronic

Hialuronidaza catalizează hidroliza acidului hialuronic, care — sub acțiunea ei — se depolimerizează și își pierde viscozitatea, ceea ce face să crească difuzibilitatea diverselor substanțe în organism. Procesul de depolimerizare are loc în trei faze succesive, care nu sînt catalizate de aceeași fracțiune enzimatică.

Din hialuronidază s-au separat pînă acum două componente: o mucopolizaharază și o mucooligozaharază; uneori, în substanțele cu acțiune hialuronidazică s-a găsit și o d-glucozaminază. Noțiunea de hialuronidază se referă, deci, la un grup de enzime, coexistente în raporturi diferite, în

---

* Comunicare prezentată la 1 iulie 1956 în cadrul „Zilelor Medicale" ale Regiunii Timișoara.

funcţie de sursa şi condiţiile de preparare. Aceasta explică variaţiile în activitate, dependente de pH-ul, temperatura şi concentraţia salină a diferitelor preparate hialuronidazice.

Metode de obţinere a hialuronidazei

Cel mai simplu procedeu de obţinere a unei soluţii de hialuronidază este metoda de extracţie de organe. Aceasta constă, de exemplu, din triturarea testiculelor, macerarea lor sub 0^0, timp de 24 de ore, cu un volum determinat de soluţie izotonică de clorură de sodiu, filtrarea lichidului prin filtru Seitz, apoi păstrarea şi utilizarea lui în condiţii şi într-un termen care să nu permită, nici poluarea bacteriană, nici flocularea proteică.

Un alt procedeu utilizează ca sursă de obţinere diferite culturi bacteriene ; în acest caz, rezultă o enzimă cu specificitate diferită de aceea extrasă din testicule.

Pentru obţinerea enzimei pure, cristaline, se aplică metode care necesită sisteme folosite pe plan industrial şi anume : precipitări la punctul izoelectric, numeroase precipitări saline şi solvări alternative, urmate de dializa finală, sau adsorbţii şi eluţii alternative, efectuate pe adsorbanţi şi cu eluanţi avînd mare specificitate.

În cadrul experimentărilor întreprinse, ne-am propus ca, prin mijloacele de care dispunem într-un laborator obişnuit, să obţinem un extract de organe cu o concentraţie cît mai mare în enzimă şi cît mai redusă în proteine (un extract purificat).

Practic, deci, trebuia îndepărtată cea mai mare parte a proteinelor antrenate în extract, care, pe lîngă inconvenientul de a da preparatului o stabilitate fizico-chimică limitată, poate provoca şi apariţia fenomenelor secundare în cursul tratamentului.

După mai multe încercări, am stabilit o metodă care foloseşte precipitarea cu alcool, în prezenţa unui electrolit, a proteinelor şi a enzimei din extractul de organe. Prezenţa electrolitului ne-a permis să evităm o concentraţie mare în alcool, care ar fi diminuat activitatea enzimei. De asemenea, prin acest procedeu, am putut renunţa la dializă, operaţie greoaie, dar necesară (pentru îndepărtarea electrolitului), în cazul unei precipitări exclusiv saline.

După precipitare, am extras enzima din precipitatul proteic uscat, devenit aproape insolubil.

TEHNICA DE LUCRU

S-au luat în lucru testicule de şobolan sau de taur, curăţate de membrane şi triturate. Materialul a fost cîntărit într-un balon sterilizat, s-a adăugat apă distilată sterilă în proporţie de 5 : 1 şi s-a pus la macerat timp de 10 ore, agitînd la interval de o oră, după care s-a filtrat printr-un filtru de sticlă poros G 3 ; în lichidul filtrat s-au adăugat, pentru fiecare 100 ml, cîte 3 g sulfat de magneziu cristalizat, iar după dizolvarea acestuia, cîte 50 ml alcool de 96^0. Lucrînd în aceste condiţii am obţinut, după 15 minute de la adăugarea alcoolului, o precipitare completă a proteinelor şi a enzimei. După sedimentarea precipitatului proteic, lichidul clar a fost îndepărtat prin sifonare, iar restul a fost adus la trompă, pe filtru de sticlă poros G 4 ; precipitatul a fost spălat cu alcool de 70^0 şi, după dispariţia din

filtrat a anionului sulfat, am spălat cu alcool de 96^0, pentru îndepărtarea apei. Apoi, precipitatul a fost adus, cu pîlnia de filtrare, într-un exsicator de vid.

Am considerat precipitatul uscat în momentul în care, menţinîndu-se o oră la vid, în prezenţa reactivului sulfocromic, acest indicator nu şi-a schimbat culoarea cunoscută.

Precipitatul uscat, de culoare brun-închis, pulverizat, a fost antrenat de mai multe ori cu cantităţi mici de apă bidistilată sterilă, după care s-a filtrat printru-un filtru G 4 într-un cilindru gradat steril. Filtratul a fost completat la cantitatea iniţială (5 : 1 faţă de greutatea organelor), apoi s-a izotonizat şi filtrat prin filtru Seitz. După aceasta, soluţia a fost introdusă în fiole de 2 cm^3, direct din flaconul Kitasato (modificat de noi pentru a înlătura impurificarea lichidului prin transvazare).

Soluţia de enzimă este clară, are pH-ul între 6,6 şi 7,2 şi un conţinut proteic între 0,1 şi 0,3%.

INCERCARI BIOLOGICE

În cadrul probelor experimentale şi de control biologic ale hialuronidazei ne-am propus să verificăm : sterilitatea, activitatea enzimatică şi toleranţa medicamentului.

Pentru controlul sterilităţii am făcut, din fiecare lot de hialuronidază, prin metoda de lucru clasică, însămînţări repetate, pe medii cu agar-agar şi bulion.

În scopul aprecierii activităţii enzimatice, am utilizat mai multe procedee :

1. Proba lui Mc Clean (1937), bazată pe dispariţia coagulului de mucină format prin acidificarea unei soluţii de acid hialuronic şi serumalbumină. Determinarea constă în aprecierea timpului de dispariţie a coagulului de mucină prin adăugarea enzimei.
2. Proba Koss şi Seastone (1944), prin care se determină fotometric diferenţa de turbiditate a unei soluţii de hialuronat de potasiu 0,2% în ser sangvin, în absenţa şi în prezenţa hialuronidazei.
3. Proba viscozimetrică Madinoveitra-Quibell (1940), care prevede determinarea cantităţii de enzimă necesară pentru a reduce cu 50%, în 30 de minute, viscozitatea unei soluţii de hialuronat de potasiu pur 0,3%.
4. Testul *in vivo* (pe cobai), care constă din injectarea intradermică a soluţiilor de hialuronidază, de concentraţii diferite, concomitent cu o cantitate constantă de hemoglobină de cal. La 20 de minute după injectare, animalele se sacrifică şi, după jupuire, se măsoară suprafaţa petei formate pe partea interioară a pielii.

În determinările noastre am aplicat metoda viscozimetrică, în care am înlocuit hialuronatul de potasiu cu corp vitros de ochi de bou ; evident, rezultatele obţinute nu sînt echivalente cu proba clasică, deoarece corpul vitros nu este acid hialuronic pur, ci conţine cantităţi mari de esteri sulfurici ai acidului hialuronic, precum şi alte mucopolizaharide înrudite, faţă de care hialuronidaza nu are specificitate enzimatică. Am ales această substanţă din cauza conţinutului ei mic în proteine şi pentru uşurinţa cu care se poate obţine.

Determinările au fost efectuate cu viscozimetrul Hess şi s-a procedat în felul următor : am luat în două eprubete sterile cîte 1 g corp vitros proaspăt ; în eprubeta I am introdus 1 ml soluţie izotonică de clorură de

sodiu sterilă, iar în eprubeta a II-a, 1 ml soluţie de hialuronidază preparată de noi ; ambele eprubete au fost ţinute în termostat la 20⁰.

Prima determinare am făcut-o după 30 de minute, iar la interval de 2 ore pe cea de a doua, procedînd după tehnica cunoscută. Am analizat mai întîi conţinutul eprubetei-martor, apoi pe cel al eprubetei cu enzimă. Am repetat operaţia de trei ori pentru acelaşi preparat şi am făcut media cifrelor obţinute, care sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

Data	Preparatul	PH	Viscozitate/ apă la 20^0 şi la 30 de minute	Viscozitate/ apă la 20^0 şi la 2 ore	Diferenţa maximă faţă de proba-martor (în %)
20. II. 1956	Proba-martor	—	2,2	2	
	Proba cu enzimă	—	1,3	0,8	64
15. IV. 1956	Proba-martor	—	1,9	1,8	
	Proba cu enzimă	—	1,2	1	47
10. V. 1956	Proba-martor	—	2,1	1,9	
	Proba cu enzimă	6,8	1,3	0,8	62
	Proba cu enzimă	7,4	1,1	0,6	72
15. VI. 1956	Proba-martor	—	1,9	1,7	
	Proba cu enzimă	6,6	0,8	0,6	69
20. VII. 1956	Proba-martor	—	1,9	1,6	
	Proba cu enzimă	6,8	1,4	0,8	58
	Proba cu enzimă	7,6	1,3	0,6	69
21. IX. 1956	Proba-martor	—	2,4	2,3	
	Proba cu enzimă	7,8	1,2	0,9	62
5. XI. 1956	Proba-martor	—	1,5	1,3	
	Proba cu enzimă	6,6	1,3	0,6	60
	Proba cu enzimă	7,4	1,1	0,5	67

Legendă: Proba-martor = corp vitros + soluţie izotonică de clorură de sodiu.
Proba cu enzimă = corp vitros + hialuronidază.

Interpretarea rezultatelor ne-a condus la următoarele concluzii :

1. Viscozitatea corpului vitros, chiar numai cu adaus de soluţie izotonică de clorură de sodiu, scade între cele două determinări. Faptul acesta confirmă datele din literatură în legătură cu formarea de geluri prin imbibiţie, care, mai tîrziu, duc la depolimerizarea parţială a mucopolizaharidelor.

2. Diferenţa maximă de viscozitate faţă de corpul vitros diluat este mai mare la preparatele cu un pH situat în zona alcalină, fapt care demonstrează că preparatul nostru prezintă un optim de activitate în acest mediu. S-a constatat, însă, că la un pH mai mare de 7 injecţiile au fost dureroase şi au produs edem, fenomene rezultate — după părerea noastră — tocmai din activitatea mai intensă a preparatului.

3. Diferența de viscozitate între proba-martor și cea cu enzimă a variat între 47 și 72%, în medie cu 60%. Proba V.R.U. consideră ca o unitate hialuronidazică scăderea cu 50% a viscozității unei soluții de hialuronat de potasiu pur sub influența enzimatică. Desigur că, din cauza lipsei unei substanțe de control pure, nu putem exprima în V.R.U. activitatea extractului enzimatic preparat de noi. Utilizăm însă această metodă în scopul controlării uniformității preparatului care, în condițiile arătate, produce scăderea viscozității corpului vitros cu cca. 60%.

În ceea ce privește controlul toleranței medicamentului, s-au practicat injecții repetate pe cîini, făcîndu-se din fiecare lot de preparat cel puțin o injecție. În mod curent, s-au administrat — la cîini de 6 kg — doze între 4 și 10 ml, în injecții subcutanate sau intramusculare. Deși dozele au fost cu mult mai mari decît cele menționate în literatură ca doze terapeutice, administrînd 1 ml/kilocorp, sau chiar mai mult, noi nu am observat în nici un caz tulburări locale sau generale (șoc anafilactic sau o activitate excesivă a enzimei). Animalele ținute sub observație timp de 8 luni nu au prezentat modificări în comportarea lor.

OBSERVAȚII CLINICE

Materialul preparat de noi a fost întrebuințat în Clinica de obstetrică și ginecologie din Timișoara și anume la 12 gravide în travaliu, la care rigiditatea colului nu permitea o dilatare corespunzătoare, deși contracțiile uterine erau bune. După infiltrarea hialuronidazei în col, dilatația s-a produs la foarte scurt timp, iar nașterea a avut loc în mai puțin de 3 ore. În schimb, întrebuințînd într-un caz similar un preparat mai vechi de 6 săptămîni, efectul nu a mai fost cel așteptat.

În afecțiunile ginecologice, rezultatele clinice au fost mai spectaculoase. Astfel, în parametrite, unde tușeul semnala un țesut lemnos, infiltrația cu hialuronidază a făcut să dispară caracterul lemnos al parametrului, care a prezentat supletea caracteristică acestui țesut în stare normală.

Hialuronidaza a mai fost întrebuințată, cu rezultate foarte bune, în 14 cazuri de anexită cronică, rebele la alte tratamente. Preparatul a fost administrat, fie singur, fie asociat cu penicilina ; în toate cazurile, bolnavele l-au suportat bine. Dacă leziunea era mai extinsă, s-au administrat două sau trei injecții pe zi.

Hialuronidaza a fost administrată și unui meseriaș zidar, care prezenta boala lui Dupuytren la ambele mîini, la mîna dreaptă de 7 luni, iar la mîna stîngă de 3 luni. În mîna dreaptă i s-a administrat conținutul unei fiole de 2 ml, infiltrînd aponevroza palmară, care, prin retracția ei, se opunea extensiei degetelor. La 5 minute după infiltrație, bolnavul a putut mișca degetele. După 2 zile s-a repetat infiltrația la mîna dreaptă, făcînd-o în același timp și la mîna stîngă, și s-a obținut un rezultat asemănător. La 12 ore de la administrare, bolnavul a prezentat un edem dureros la ambele mîini, care a dispărut după 24 de ore. Cazul însă nu a mai putut fi urmărit în timp, deoarece pacientul, fiind din altă localitate, a părăsit spitalul.

Tratamentul cu hialuronidază s-a inițiat și în Clinica dermatologică din Timișoara, fiind aplicat pînă în prezent în cicatrice cheloidă, *kraurozis vulvae și induratio penis plastica,* cu următoarele rezultate :

În cicatricea cheloidă (urmărită pe 10 cazuri), s-a constatat, după o

cură de trei-şase fiole conţinînd 1 ml soluţie de hialuronidază, administrate intralezional la interval de 1 pînă la 3 zile, o înmuiere a cheloidului, cu decolorarea lui.

În *kraurozis vulvae* (două cazuri), după două injecţii, s-a observat dispariţia cunoscutelor simptome subiective ale pruritului vulvar.

În *induratio penis plastica,* produsul s-a administrat într-un singur caz, observîndu-se, după două injecţii, o scădere a consistenţei formaţiunii şi atenuarea durerilor la erecţie.

Tratamentul cu hialuronidaza preparată de noi a fost bine suportat de bolnavi, iar administrarea lui nu a fost urmată de simptome obiective, locale sau generale.

Concluzii

Din testicule de şobolani sau de taur, printr-o metodă destul de simplă, s-a preparat un extract injectabil de hialuronidază.

Produsul astfel obţinut, controlat în laborator pe corp vitros şi urmărit în clinică pe un număr de cazuri, a dovedit că are o eficacitate destul de bună. Activitatea acestui extract de organe purificat durează 3 săptămîni, iar administrarea lui prezintă siguranţă.

BIBLIOGRAFIE

BICIKOV S. M. — Uspehi biol. himii, vol. I., Editura Academiei ştiinţelor medicale a U.R.S.S., Moscova, 1950, p. 456.

ETCEVERY M. A. — *Excerpta Medica,* S. II, vol. II, nr. 12, p. 1 526.

MALOVAN I. — *Excerpta Medica,* S. II, vol. III, nr. 11, p. 1 453.

NĂSTASE G. — *Comunicările Acad. R.P.R.,* 1955, vol. V, nr. 1, nr. 3

RIISFELDT O. — *Nature,* 1949, vol. 163, nr. 4 153, p. 874.

ROBIN V. şi colab. — *Théraphie,* 1952, vol. VII, nr. 3, p. 207.

SORU E. — Biochimie medicală, Editura de stat, Bucureşti, 1953, p. 275.

VALETTE G. *Thérapie,* 1952, vol. VII, nr. 3, p. 188.

Articol intrat în redacţie în noiembrie 1956

РЕЗЮМЕ

ПРИГОТОВЛЕНИЕ ДЛЯ ВПРЫСКИВАНИЙ ЭКСТРАКТА ОРГАНОВ С ГИАЛУРОНИДАЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

П. Гэлэшану, Т. Кришан, И. Стреза, Р. Сберя

Авторы излагают метод приготовления из яичек крысы или быка экстракта для впрыскиваний, обладающего гиалуронидазным действием.

Действие этого экстракта, проверенное в лаборатории на стекловидном теле с последующими наблюдениями в клинике на определенном числе больных, оказалось довольно благоприятным.

В заключение описываются результаты применения этой вытяжки в акушерско — гинекологической и дерматологической клиниках в Тимишоаре.

RÉSUMÉ

LA PRÉPARATION D'UN EXTRAIT INJECTABLE D'ORGANES, AVEC ACTIVITÉ HYALURONIDASIQUE

P. Gălăşanu, T. Crisan, I. Streza, R. Sberea

Les auteurs présentent une méthode de préparation d'un extrait injectable hyaluronidasique, du testicule de rat ou de taureau.

L'efficacité de ce produit, contrôlée dans le laboratoire sur le corps vitreux et expérimentée en clinique sur un certain nombre de cas, s'est avérée être assez bonne.

On présente, en conclusion quelques résultats de l'application du produit dans la clinique d'obstétrique et de gynécologie et dans la clinique de Dermatologie de Timişoara.

SUMMARY

PREPARATION OF AN INJECTABLE VISCERAL EXTRACT WITH HYALURONIDASIC ACTIVITY

P. Gălăşanu, T. Crişan, I. Streza, R. Sberea

The authors present a method for the preparation of an injectable hyaluronidasic extract from rat or bull testes.

The effectiveness of this product, checked in the laboratory on the vitreous, and followed in a number of clinical cases, was found to be fairly good.

Finally, some results obtained by the administration of the substances in the Obstetrical Clinic and in the Dermatological Clinic, Timişoara, are presented.

ZUSAMMENFASSUNG

HERSTELLUNG EINES INJIZIERBAREN ORGANEXTRAKTES MIT HYALURONIDASEARTIGER WIRKUNG

P. Gălăşanu, T. Crişan, I. Streza, R. Sberea

Die Verfasser beschreiben das Herstellungsverfahren eines injizierbaren Hyaluronidaseextraktes aus Ratten- oder Stierhoden.

Die Wirkung dieses Präparates, die im Labor am *Corpus vitreum* und in der Klinik anhand einiger Fälle überprüft wurde, erwies sich als hinreichend gut.

Es werden einige Ergebnisse nach Anwendung des Präparates in der Geburts- und Frauenklinik sowie in der Klinik für Hautkrankheiten aus Temeschburg angeführt.

---

*Un caz de otrăvire cu bioxid de carbon într-o fîntînă părăsită**

Farm. **M. Cotrău, C. Cotrău**

Lucrare efectuată în Laboratorul de toxicologie al Institutului de igienă, Filiala Iaşi

Acumulîndu-se în locurile joase, lipsite de ventilaţie sau de curenţi, bioxidul de carbon a produs adeseori accidente mortale.

Bioxidul de carbon este un gaz incolor, inodor, cu gust acrişor, mai dens decît aerul (1,524) şi uşor lichefiabil prin comprimare.

În aerul atmosferic, el se găseşte ca un component normal, în concentraţie de 0,03%. Inspirat o dată cu aerul (deci în cantitate mică), bioxidul

* Comunicare prezentată la Societatea ştiinţelor medicale, Secţia Igienă, Filiala Iaşi, la 4 martie 1954.

de carbon stimulează centrul respirator, accelerînd respirația. Această proprietate este folosită în reanimările în care se utilizează carbogenul (oxigen 95 p., bioxid de carbon 5 p.).

În cazul cînd concentrația de bioxid de carbon crește peste normal, încep să apară fenomene de intoxicare. Astfel, un conținut de 10% în aerul inspirat provoacă dureri de cap, tulburări de vedere și pierderea cunoștinței (7). La concentrația de 20—30% se adaugă, la fenomenele de mai sus, slăbirea inimii, respirația oprindu-se cînd inima continuă să mai bată. La o concentrație de 40%, moartea este fulgerătoare, prin inhibiția imediată a centrilor respiratori și cardiaci (8), victima nemaiputînd fi reanimată prin inhalații de oxigen, carbogen sau alte mijloace terapeutice.

Creșterea concentrației de bioxid de carbon în locurile joase, lipsite de ventilație sau de curenți rezultă prin

1. DEGAJARI MASIVE DE GAZ PRODUSE DE DIFERITE CAUZE:

— Revărsarea masivă de bioxid de carbon prin spargerea recipientelor de păstrare și transport ale bioxidului de carbon lichid.

— Degajarea de cantități mari de bioxid de carbon din reacții chimice intense, care pot avea loc la detartrajul cazanelor cu aburi sau al filtrelor de captare a apei (10).

— Apariția bruscă în fîntîni, gropi, tuneluri etc., prin spargerea, în timpul săpării, a unei pungi de gaze bogate în bioxid de carbon. Literatura citează cazul a doi fîntînari asfixiați prin spargerea unei pungi cu gaz carbonic (1), în timp ce săpau o fîntînă.

— La manipularea extinctoarelor.

2. ACUMULARE TREPTATA DE BIOXID DE CARBON, IN URMATOARELE CAZURI:

— În pivnițe și crame, în care fermentează cantități mari de must de fructe sau se murează legume. Astfel, literatura citează moartea prin asfixiere a persoanelor ocupate cu scoaterea pulpelor de fructe dintr-o pivniță (5). De asemenea, se relatează două cazuri de intoxicare cu bioxid de carbon în pivnițele de murare a zarzavaturilor (6).

— În magaziile speciale ale antrepozitelor, în care se murează banane, portocale și alte fructe exotice, sau în silozurile cu cereale.

— De asemenea, gazul nativ se poate acumula în regiunile vulcanice, cu teren accidentat și cu excavații închise. Astfel, se semnalează că în Auvergne (Franța) există o vale socotită blestemată (Prairie Maudite), în care oamenii mureau din cauza cantității mari de bioxid de carbon acumulat din numeroasele izvoare termale locale (3).

Un exemplu asemănător, de altfel clasic, îl oferă și „Grota Cîinelui" de la Puzzole, lîngă Neapole, unde bioxidul de carbon, acumulat în partea de jos a peșterii, omoară vertebratele pînă la înălțimea cîinilor, dar nu are înrîurire asupra animalelor mai înalte.

— Bioxidul de carbon se mai acumulează și în fîntînile părăsite, rezultînd din descompunerea materiilor organice din solul aluvionar sau prin infiltrarea fîntînilor cu apa de ploaie, iar alteori din simpla acumulare în locuri mai joase și lipsite de orice mișcare a aerului.

Astfel, se citează cazul unui fîntînar care a murit brusc pe cînd cobora într-o fîntînă săpată mai demult (2).

De asemenea, se relatează moartea a două persoane, un copil și un adult. Copilul a scăpat o minge într-o fîntînă părăsită și a coborît să o scoată ; nemaiieșind din fîntînă, adultul a coborît să-l salveze, însă ambii și-au găsit moartea, prin asfixiere (4).

Interesant de relevat este și cazul de la Mantes, cînd un grădinar, coborînd într-o fîntînă părăsită, și-a găsit imediat moartea și, după el, alți patru lucrători care au încercat să-l salveze (5).

La noi în țară nu cunoaștem asemenea relatări în literatura de specialitate, deși au existat destul de multe cazuri mortale prin coborîri în fîntîni părăsite.

Deoarece fîntînile părăsite sau cele din regiunile unde se produce mult bioxid de carbon reprezintă un pericol nebăgat în seamă, socotim util să prezentăm o notă preliminară asupra unui caz mortal petrecut în regiunea Suceava, unde am făcut determinări asupra gazelor toxice din fîntîna respectivă.

EXPUNEREA CAZULUI

O întreprindere de prelucrare a brînzei prin fermentare, din Cîmpulung-Muscel, nu avea suficientă apă pentru nevoile sale. S-a hotărît, deci, să fie curățată cea de a doua fîntînă din curtea întreprinderii, care nu fusese de mult timp folosită nici de vechii locatari.

În acest scop, a fost angajat un fîntînar care, fiind meseriaș vechi și cunoscător al locului, a coborît în fîntînă nelegat și fără să ia nici o altă măsură de precauție. De pe primele trepte, el a căzut brusc în fîntînă, fără să se audă măcar un strigăt. Imediat a coborît un ajutor, de data aceasta legat cu o frînghie. Simțindu-se rău, acesta a fost de îndată scos afară, conform consemnului stabilit.

Pompierii chemați în ajutor nu au putut coborî pînă la nivelul apei, deoarece de la o anumită adîncime atmosfera devenea irespirabilă, astfel că prima victimă a fost scoasă, numai după multe eforturi, cu ajutorul căngilor.

La 10 zile de la accident, unul dintre noi s-a deplasat la fața locului, pentru a determina gazele toxice din fîntînă. La acea dată am găsit ghizdurile și acoperișul date la o parte, fîntîna fiind acoperită cu cîteva scînduri.

Fîntîna respectivă se afla în apropierea depozitului de fermentare a brînzei ; ea fusese prevăzută cu ghizduri, cu roată de scos apa, și acoperită cu țiglă ; adîncimea era de cca. 8 m, diametrul de 1,5 m și un strat de apă de aproximativ 2 m ; pereții erau din piatră, fără ciment sau mortar.

Pentru a stabili natura gazelor din fîntînă, au fost introduse, pînă la nivelul apei, benzi de hîrtie indicatoare, îmbibate cu azotat de argint, iodat de potasiu, amidon și cu clorură paladoasă. După un interval de 10 minute, timp în care hîrtiile au fost mereu mișcate, culoarea lor nu a fost modificată. Aceasta a denotat absența următoarelor gaze toxice, capabile să fi produs fulgerător moartea : hidrogen sulfurat, hidrogen arseniat, hidrogen fosforat, bioxid de sulf și oxid de carbon. Prin eliminare, deci, s-a trecut la dozarea bioxidului de carbon la adîncimea de 6 m, adică la suprafața apei.

Dozarea s-a făcut prin metoda Winkler, găsindu-se bioxid de carbon în concentrație de numai 1,8%, întrucît aerul fusese brasat prin scoaterea victimei și coborîrea celor care au încercat să o salveze.

DISCUTAREA CAZULUI

Moartea fulgerătoare, fără să se audă vreun țipăt sau tuse, a fîntînarului care căzuse în fîntînă după o îndelungată neutilizare a acesteia, exclude intoxicarea cu hidrogen arseniat, hidrogen fosforat sau cu bioxid de sulf. De altfel, aceste gaze n-au fost decelate nici chimic. Moartea nu putuse surveni nici datorită hidrogenului sulfurat, care, în doze mari, provoacă apnee și moarte fulgerătoare, întrucît nu fusese decelată, cu toate reacțiile sensibile folosite, nici o urmă din acest gaz.

Dar faptul că la 10 zile de la accident, în fîntînă, al cărei aer fusese brasat de atîtea ori de persoanele care au încercat să coboare, precum și de alunecarea victimei din căngi în timpul operațiilor de salvare, s-a mai găsit o concentrație de 1,8% bioxid de carbon, ne îndreptățește să credem că, la data accidentului, acest gaz era acumulat în concentrație mai mare de 30%, deci capabilă să producă moartea instantanee.

Bioxidul de carbon a putut proveni din descompunerea materiilor organice aruncate de întreprindere pe sol. O dată cu apa, ele s-au infiltrat în sol și, descompunîndu-se, au eliberat bioxidul de carbon, care s-a acumulat în fîntînă.

În sprijinul afirmațiilor de mai sus putem cita pe Brouardel și Mosny (5), care, însărcinați să ancheteze moartea a doi fîntînari, au conchis că aproape toate fîntînile comune conțin cantități ridicate de bioxid de carbon. Acest fapt se datorește infiltrării și descompunerii în sol a materiilor organice provenite din resturile de la teascuri, aruncate în grămezi de locuitori (viticultori).

O bună parte din bioxidul de carbon acumulat în fîntînă provenea și din fermentarea brînzeturilor. Am citat mai sus cazurile de intoxicații cu bioxid de carbon provenit de la murarea, adică fermentarea roșiilor și a verzei de vară. Dacă varza și roșiile nematurizate produc, prin murare, cantități apreciabile de bioxid de carbon, cu atît mai mult fermentarea brînzeturilor bogate în hidrocarburi va da naștere unor cantități însemnate de bioxid de carbon.

Concluzii

Recondiționarea fîntînilor părăsite prezintă, în anumite cazuri, pericol mortal pentru fîntînari, datorită gazelor care se pot acumula în aceste locuri joase, închise și neaerisite și, în primul rînd, din cauza bioxidului de carbon provenit din transformările suferite de materiile organice din fîntînă sau din solul înconjurător.

Pentru evitarea acestor pericole se impune luarea următoarelor măsuri:

1. înainte de începerea lucrului să se cerceteze toxicitatea atmosferei din fîntîna respectivă, prin coborîrea lentă a unei lumînări aprinse. Stingerea ei va indica o atmosferă periculoasă. În acest caz, se va utiliza o pompă cu care aerul va fi aspirat, iar în lipsa acesteia se va proceda la un aeraj forțat al fîntînii, prin coborîri și ridicări repetate de corpuri voluminoase ;

2. fîntînarii să nu coboare niciodată în fîntîni fără să fie legați cu centură de siguranță.

BIBLIOGRAFIE

1. FABRE R., REGNIER M. T., CHERAMY P — Leçons de Toxicologie, vol. III, Editura Hermann, Paris, 1943, p. 82.
2. DESCOUST J., YVON P. — *Ann. d'Hyg. publ. et Med. leg.*, vol. III, 1884, p. 273—282.
3. * * * — Enciplopédie médico-chirurgicale, vol. 26, Editura Masson, Paris, 1948, p. 16 030 A-1.
4. LVOVICI D. B. — *Ghig. i sanit.* 1951, nr. 7, p. 50.
5. BROUARDEL P., MOSNY E. — Traité d'Hygiène, vol. VII, Editura J. B. Baillère et fils, Paris, 1908, p. 126.
6. MUSERŠKI N. N. — Ghig. i sanit., 1952, nr. 12, p. 72.
7. FABRE R., REGNIER M. T., CHERAMY P — Leçon de Toxicologie, vol. III, Editura Hermann, Paris, 1943, p. 83.
8. FABRE R., REGNIER M. T., CHERAMY P. — Leçon de Toxicologie, vol. III, Editura Hermann, Paris, 1943, p. 86.
9. CORNELSON A. D. şi colab. — Curs de igienă generală, vol. I, Editura Politehnică, Iaşi, 1950, p. 772.
10. GHENIAV N. N., ABRAMOV N. N., PAVLOV V. I — Alimentări cu apă, Stroizdat, Moscova, 1953, p. 218.

Articol intrat în redacţie în martie 1956.

РЕЗЮМЕ

СЛУЧАЙ ОТРАВЛЕНИЯ ДВУОКИСЬЮ УГЛЕРОДА В ОДНОМ ЗАБРОШЕННОМ КОЛОДЦЕ

М. Котрэу, К. Котрэу

Излагая случаи, при которых в атмосфере наблюдается повышение концентрации двуокиси углерода выше нормы, авторы делают обзор ряда отравлений вызванных этим газом, цитированных в заграничной литературе.

Затем авторы описывают случай отравления двуокисью углерода в заброшенном колодце, наблюдавшийся в области Сучава, причем подробно описывают методы применяемые для обнаружения наличия этого вредного газа.

RÉSUMÉ

UN CAS D'EMPOISONNEMENT AVEC DU BIOXYDE DE CHARBON DANS UN PUITS ABANDONNÉ

M. Cotrău, C. Cotrău

Les auteurs, en présentant les cas de production au dessus du normal, de la concentration du bioxyde de charbon dans l'atmosphère, passent en revue une série d'intoxications causées par ce gaz, mentionnées dans la littérature étrangère.

Ils continuent, en présentant un cas d'intoxication par le bioxyde de charbon dans un puits abandonnée de la région Suceava, en insistant sur les méthodes utilisées afin de déceler ce gaz nocif.

SUMMARY

A CASE OF CARBON-DIOXIDE POISONING IN AN ABANDONED WELL

M. Cotrău, C. Cotrău

After listing the cases in which carbon dioxide concentration is increased above normal levels in the air, the authors make a survey of a series of intoxications due to this gas, mentioned in the foreign literature.

Next, the authors present a case of carbon dioxide intoxication in an abandoned well of the Suceava region, dwelling upon the methods used for the detection of this harmful gas.

ZUSAMMENFASSUNG

EINE KOHLENDIOXYDVERGIFTUNG IN EINEM VERLASSENEN BRUNNEN

M. Coträu, C. Coträu

Anhand der Fälle, in denen in der Luft die Kohlendioxydkonzentration über die Norm ansteigt, geben die Verfasser einen Überblick über einige von diesem Gas verursachte Vergiftungen, welche im ausländischen Schrifttum veröffentlicht sind.

Im Anschluss daran schildern die Verfasser eine Kohlendioxydvergiftung in einem verlassenen Brunnen im Gebiete Suceava und beschreiben eingehend die Methoden zum Nachweis dieses schädlichen Gases.

Despre unele incompatibilităţi farmaceutice

Farm. H. **Beral**
Şef de Secţie în Institutul de cercetări farmaceutice, Bucureşti

În practica farmaceutică se întîlnesc adeseori dificultăţi tehnice, provocate de reacţiile care pot avea loc la prepararea medicamentelor, prin asocierea a două sau mai multe substanţe.

Dintre formele farmaceutice care produc numeroase dificultăţi tehnice şi deci dau naştere la interpretări diferite în ceea ce priveşte modul lor de preparare, cel mai frecvent întîlnite sînt :

— soluţiile cu luminal ;
— preparatele cu sulfatiazol.

★

Luminalul (acidul feniletilbarbituric) este o substanţă cristalină, greu solubilă în apă (1 : 1 100), solubilă în alcool, eter, acetonă. În soluţie alcalină se dizolvă, prin formarea sării respective de sodiu, potasiu sau amoniu.

Obişnuit, în farmacie se întîlneşte numai acidul feniletilbarbituric şi sarea lui de sodiu.

Luminalul se descompune în soluţii alcaline cu timpul — şi mai repede la cald — cu formare de feniletilacetiluree. Chiar sarea de sodiu a luminalului se descompune cu timpul.

În farmacie, luminalul sau luminalul sodic se utilizează ca ingrediente la prepararea medicamentelor solide (pulberi, comprimate, pilule, supozitoare etc.) şi a diverselor soluţii.

Dar, în timp ce reacţiile posibile între componentele medicamentului solid nu influenţează forma farmaceutică respectivă şi, în majoritatea cazurilor, nici acţiunea preparatului, în cazul medicamentului lichid, aceste reacţii duc la precipitări, care trebuie evitate.

Faptul că, într-un amestec lichid, componenta activă precipită, prezintă nu numai inconvenientul unui aspect necorespunzător, dar mai ales pericolul ca ultimele porţiuni de lichid să conţină o cantitate mai mare de substanţă activă, care să fie administrată dintr-o dată, ceea ce poate da loc la accidente.

În medicamentele lichide, luminalul poate fi prescris ca atare sau sub formă de sare de sodiu.

În general, prescrierea luminalului ca atare este evitată, deoarece solubilitatea lui (0,09%) este sub limita dozelor terapeutice obişnuite, motiv pentru care se recurge mai des la sarea sodică solubilă.

De altfel, inconvenientul unei solubilităţi parţiale se observă şi la lu-

minalul sodic conservat timp mai îndelungat, el putîndu-se corecta prin adăugarea cîtorva picături de soluţie de hidroxid de sodiu. Această dizolvare creează însă un mediu puternic alcalin, de care trebuie să se ţină seama la asocierea luminalului cu alte componente.

Cînd totuşi luminalul este prescris ca atare, el se prelucrează sub formă de suspensie sau se dizolvă, fie în solvenţi organici potriviţi (alcool), fie prin intermediul altor substanţe, cînd este transformat în săruri.

În afara solubilităţii sale foarte reduse, luminalul în soluţie nu prezintă alte inconveniente, ca rezultat al asocierii lui cu diferite substanţe. În schimb, în ceea ce priveşte alcalinitatea luminalului sodic solubil, aceasta poate provoca precipitarea din soluţie a altor ingrediente sau chiar, prin asocierea cu substanţe care creează în soluţie un pH acid, precipitarea lui ca luminal acid.

În cazul asocierii în soluţie a luminalului sodic cu diferite alte substanţe, pot surveni următoarele dificultăţi :

— datorită mediului alcalin, unele substanţe reacţionează, fără ca reacţia să fie vizibilă ; aspectul soluţiei, cel puţin la preparare, nu se modifică ;

— datorită mediului alcalin, substanţele sensibile la acţiunea alcalinităţii precipită, şi, mai frecvent, precipită atît aceste substanţe, cît şi luminalul sodic ;

— datorită mediului acid, creat de un acid sau de o sare acidă, precipită luminalul, fără ca acidul sau sarea care produc aceste reacţii să fie influenţaţi.

Aceste cazuri ar putea fi exemplificate astfel :

Exemplul 1: bromură de potasiu 7 g, bromură de sodiu 7 g, luminal sodic 1,20 g, cloral hidrat 8 g, sirop de portocale 80 g, apă 200 g.

Prepararea acestei soluţii nu ar trebui să prezinte nici un inconvenient ; în realitate, însă, din cauza mediului alcalin creat de luminalul sodic, se produce descompunerea cloralului.

Reacţia este foarte rapidă ; în cca. 10 minute, cantitatea de hidroxid rezultată din disocierea luminalului sodic este consumată în totalitate. Ar urma, deci, ca din soluţie să se separe cloroformul.

În realitate, însă, precipită luminalul acid, deoarece luminalul sodic este în cantitate foarte mică în comparaţie cu cloralul hidrat.

La scurt timp după prepararea medicamentului, alături de această reacţie, are loc şi o reacţie mai importantă : descompunerea cloralului hidrat în acid clorhidric şi dicloraldehidă, ceea ce face ca soluţia să prezinte o reacţie acidă. Această aciditate este suficientă pentru a neutraliza alcalinitatea luminalului sodic şi a precipita luminalul.

După cum se vede, la asocierea în soluţie a luminalului sodic cu cloral hidrat au loc două reacţii, care, scurt timp de la preparare, duc la precipitarea luminalului acid.

Se impune, deci, cu atît mai mult cu cît, în timp, cloralul hidrat se descompune complet, ca medicamentul să fie prescris în cantităţi mici.

Exemplul 2: antipirină 6 g, luminal sodic 0,60 g, cloral hidrat 5 g, tinctură de valeriană 10 g, bromură de sodiu 20 g, sirop simplu 100 g, apă 200 g.

Exemplul 3: medinal 6 g, cloral hidrat 6 g, antipirină 8 g, apă de mentă 100 g, sirop simplu 100 g, apă 180 g.

În practica farmaceutică, pentru a se evita acţiunea alcalinităţii asupra cloralului hidrat, se recurge la următoarele variante:

— înlocuirea luminalului sodic sau veronalului sodic prin acidul respectiv şi dispersarea acestuia în suspensie cu ajutorul mucilagiului de gumă arabică;

— dizolvarea luminalului în tinctura de valeriană sau în alcool şi dispersarea lui în apă.

Prelucrarea unei substanţe active sub formă de suspensie este o soluţie la care nu trebuie să se recurgă decît atunci cînd nu există altă posibilitate de a se realiza o dispersie moleculară.

Exemplul 1 prezintă încă un inconvenient: siropul de portocale fiind uşor acid, ar putea precipita luminalul. Această dificultate poate fi înlăturată prin adăugarea unei mici cantităţi de bicarbonat de sodiu.

Dizolvarea luminalului în tinctură de valeriană (exemplul 2), ca şi dizolvarea directă a medinalului în alcool (exemplul 3), nu sînt rezolvări corecte, deoarece, atît alcoolul ca atare, cît şi cele cca. 7 g conţinute în 10 g de tinctură nu favorizează decît momentan solubilizarea, luminalul precipitînd prin diluarea sa în restul soluţiei.

Deşi procedeul de a dizolva luminalul într-o cantitate minimă de alcool, care se introduce apoi în soluţie, reprezintă o eroare tehnică, el este frecvent utilizat. Desigur, se poate ca în momentul preparării, în funcţie de cantitatea de luminal şi alcool, soluţia să rămînă clară, însă în scurt timp aceasta precipită pe pereţii vasului, încît — practic — soluţia nu mai conţine acidul.

Exemplul 4: luminal sodic 0,50 g, bromură de amoniu 5 g, bromură de potasiu 2,50 g, bromură de sodiu 2,50 g, apă 300 g.

Exemplul 5: luminal sodic 0,60 g, bromură de amoniu 3 g, bromură de sodiu 6 g, tinctură de valeriană 10 g, apă 200 g.

Deşi are o aciditate scăzută (neutră la metiloranj), bromura de amoniu poate acţiona asupra luminalului sodic, precipitînd acidul. Înlocuirea bromurii de amoniu cu bromura de sodiu, aşa cum se propune uneori, este admisibilă, cu condiţia ca acest lucru să fie menţionat pe reţetă, pentru ca, la repetarea ei, medicamentul să fie efectuat în aceleaşi condiţii.

Exemplul 6: soluţie de nitroglicerină XXX de picături, luminal sodic 0,30 g, diuretină 5 g, bromură de calciu 10 g, sirop 30 g, apă 200 g.

Datorită unei conservări mai îndelungate, s-ar putea ca diuretina să se solubilizeze incomplet.

Pentru a înlătura acest inconvenient, uneori se recurge la solubilizarea diuretinei prin încălzire. Procedeul este însă defectuos, deoarece — chiar dacă la cald se obţine o solubilizare completă — cu timpul apare un precipitat abundent, datorită teobrominatului de sodiu descompus prin încălzire.

Aproape totdeauna (în funcţie de timpul şi modul de păstrare), diuretina se dizolvă mai greu în apă. Este necesar, deci, să se adauge o cantitate mică de soluţie de hidroxid de sodiu, să se lucreze cu apă proaspăt fiartă şi răcită şi, eventual, să se ceară ca soluţiile să fie preparate numai în cantitatea necesară consumului pentru un timp scurt.

Afară de acest inconvenient, în exemplul de mai sus poate avea loc şi următoarea reacţie: datorită parţialei sale carbonatări, diuretina reacţionează cu bromura de calciu, precipitînd carbonatul de calciu. Reacţia

nu poate fi evitată decît prin înlocuirea bromurii de calciu cu bromură de sodiu.

În cazul cînd diuretina a fost conservată în condiţii bune şi dă soluţii limpezi, ea se dizolvă separat într-o porţiune de apă, peste care se adaugă bromura de calciu, de asemenea separat dizolvată. În felul acesta, componentele nu reacţionează între ele şi soluţia rămîne limpede.

În concluzie, prepararea medicamentului indicat în exemplul 6 prezintă inconveniente numai dacă, datorită carbonatării, diuretina nu corespunde condiţiilor de solubilitate prescrise ; în acest caz, bromura de calciu trebuie înlocuită cu bromura de sodiu.

În multe prescripţii, luminalul se asociază şi cu alcaloizi, în special cu clorhidratul de papaverină.

Exemplul 7: luminal sodic 0,60 g, clorhidrat de papaverină 0,60 g, diuretină 5 g, apă 200 g.

Exemplul 8: luminal sodic 0,30 g, clorhidrat de papaverină 0,50 g, soluţie de nitroglicerină XXX picături, diuretină 5 g, bromură de calciu 10 g, sirop de portocale 30 g, apă 200 g.

Exemplul 9: luminal sodic 0,50 g, clorhidrat de papaverină 0,60 g, bromură de amoniu 5 g, bromură de potasiu 5 g, bromură de sodiu 5 g, apă 200 g.

Exemplul 10: luminal sodic 0,50 g, clorhidrat de papaverină 0,50 g, nitrit de sodiu 1 g, bromură de potasiu 5 g, iodură de potasiu 5 g, apă 250 g.

În exemplul 7, datorită alcalinităţii diuretinei şi luminalului sodic, precipită complet papaverina-bază, iar acidul clorhidric (provenit din descompunerea papaverinei) precipită parţial luminal sau teobromină (ultima reacţie, însă, nu prezintă importanţă).

De cele mai multe ori, această prescripţie este bine rezolvată de farmaciştii practicieni, prin efectuarea medicamentului sub formă de pulbere, formă în care nu intervine inconvenientul reacţiilor chimice.

În exemplul 8, clorhidratul de papaverină precipită sub formă de papaverină-bază, datorită mediului alcalin rezultat din dizolvarea sărurilor componente. Soluţia folosită de unii farmacişti, de a dispersa papaverina sub formă de suspensie cu ajutorul gumei arabice sau a dextrinei, nu este recomandabilă, deoarece se obţin medicamente neomogene şi divers colorate. Este preferabil ca diuretina, luminalul sodic şi clorhidratul de papaverină să fie prescrise şi preparate separat, sub formă de pulbere, iar soluţia de nitroglicerină şi bromura de calciu, în soluţie apoasă.

În cazul solubilizării clorhidratului de papaverină în prezenţa acidului citric, care apoi este amestecat cu restul soluţiei, rezultă un alt inconvenient şi anume : precipitarea componentelor insolubile în mediu acid (luminal, teobromină, acid salicilic).

Exemplul 9 prezintă un complex de reacţii, dintre care cea mai evidentă este precipitarea luminalului acid şi a papaverinei-bază, prin neutralizarea reciprocă a alcalinităţii luminalului sodic şi a acidului clorhidric din alcaloid.

Separat de această reacţie, mai survine şi o salefiere a clorhidratului de papaverină, din cauza bromurilor şi iodurilor (fenomenul este prezentat uneori ca o reacţie de formare de bromură de alcaloid).

În exemplul dat, reacţia imediat vizibilă este precipitarea luminalului acid şi a papaverinei bază. În acest caz, o alcalinizare a soluţiei duce la solubilizarea luminalului, iar o uşoară acidulare, la solubilizarea papaverinei şi la precipitarea luminalului. De aceea, dacă cele două substanţe

sînt prescrise în soluţie, se pune întrebarea care dintre componente este indicată să fie prelucrată ca suspensie, clorhidratul de papaverină sau luminalul sodic.

Dat fiind că în aceste prescripţii este vorba de două substanţe active (clorhidrat de papaverină cu doza maximă pentru adulţi 0,05 g, luminalul sodic, cu 0,20 g), putem proceda la efectuarea unei suspensii a substanţei mai puţin active. În acest mod, s-ar înlătura eventualele accidente provocate de insuficienta omogenizare a soluţiei prin agitare.

De fapt, deşi acest procedeu se aplică curent, el nu este recomandabil, deoarece medicamentele active nu trebuie să se prepare sub formă de suspensie. Singura formulă valabilă şi logică este prelucrarea separată a celor două ingrediente.

În exemplul 10, se pune problema nitritului de sodiu, care se descompune în mediul acid realizat pentru a menţine solubilizarea papaverinei, iar produsele rezultate prin descompunere reacţionează cu bromura sau cu iodura, punînd în libertate bromul sau iodul ; acestea, la rîndul lor, precipită derivatul respectiv al alcaloidului. În acest caz, este necesar să se prepare, pe de o parte luminalul şi papaverina sub formă de pulbere divizată şi, separat, o soluţie cu bromura, iodura de potasiu şi nitritul de sodiu.

Exemplul 11: luminal sodic 0,60 g, sulfat de sparteină 0,30 g, antipirină 6 g, glicerofosfat de sodiu 6 g, bromură de calciu 20 g, tinctură de valeriană 3 g, sirop de portocale 100 g, apă 100 g.

Exemplul 12: luminal sodic 0,60 g, antipirină 6 g, bromură de sodiu 20 g, tinctură de valeriană 3 g, extract de China 10 g, sirop simplu 100 g, apă 200 g.

Exemplul 11 prezintă numai o incompatibilitate teoretică. Datorită alcalinităţii luminalului sodic şi a glicerofosfatului de sodiu, precipită sparteina-bază. Acest fapt, însă, nu reprezintă un inconvenient practic, doarece sparteina-bază este un ulei solubil în apă (cca. 0,55%).

Pe de altă parte, bromura de calciu ar putea reacţiona cu glicerofosfatul de sodiu, dînd glicerofosfatul de calciu, mai puţin solubil ; acesta, în timp, precipită.

Asocierea, în alte proporţii, a glicerofosfatului de sodiu cu bromura de calciu ar duce la precipitarea glicerofosfatului de calciu. În acest caz, una dintre componente va trebui prelucrată separat sau bromura de calciu se va înlocui prin bromura de sodiu.

Includerea extractului fluid de China, care conţine tanin, în prescripţii de tipul redat în exemplul 11, este rară. Evitarea precipitatului de tanat de antipirină neputîndu-se realiza decît în prezenţa unei concentraţii mari de alcool, aceasta antrenează modificarea nepermisă a proporţiilor dintre ingrediente, creînd totodată un mediu excitant, contraindicat în cazul unei formule sedative.

★

Sulfatiazolul (p. aminobenzensulfonamidotiazolul) este o pulbere albă sau slab gălbuie, fără miros, aproape insolubilă în apă, puţin solubilă în alcool, solubilă în acizi minerali diluaţi sau în soluţii alcaline, în acetonă şi în glicerină.

În farmacie, se foloseşte atît substanţa ca atare, cît şi sarea sodică, solubilă în apă. În multe cazuri, însă, în locul sării de sodiu se utilizează direct soluţia de sulfatiazol sodic din fiole, care are reacţia net alcalină.

Sulfatiazolul se prelucrează atît în medicamente solide (pulberi, comprimate, pilule, supozitoare), cît şi în soluţii, alături de alte componente. Sulfatiazolul ca atare sau sub formă de sare de sodiu nu reacţionează, în general, cu substanţele cu care este asociat la prepararea medicamentelor.

Astfel, în medicamentele solide el nu creează dificultăţi; în soluţii, însă, dă naştere la reacţii care determină unele greutăţi tehnice, fie datorită lipsei lui de solubilitate în apă, grăsimi şi parafine, fie mediului alcalin creat de sarea sa de sodiu.

Exemplul 1: soluţie de sulfatiazol 1 fiolă, penicilină 200 000 u., lanolină 25 g, vaselină 25 g.

Soluţia de sulfatiazol, avînd o reacţie alcalină, inactivează penicilina. Unguentul trebuie preparat, deci, cu sulfatiazol substanţă, care nu influenţează preparatul şi îi asigură în timp stabilitatea necesară.

Dintre cazurile în care soluţia de sulfatiazol creează dificultăţi datorită alcalinităţii sale, se amintesc medicamentele care conţin săruri de alcaloizi.

Exemplul 2: soluţie de sulfatiazol 1 fiolă de 5 ml, soluţie izotonică de clorură de sodiu 1 fiolă de 5 ml, soluţie de adrenalină 1‰ 2 ml.

Exemplul 3: soluţie de sulfatiazol 1 fiolă de 5 ml, soluţie izotonică de clorură de sodiu 1 fiolă de 5 ml, clorhidrat de efedrină 0,20 g.

Exemplul 4: soluţie de sulfatiazol 1 fiolă de 5 ml, soluţie izotonică de clorură de sodiu 1 fiolă de 5 ml, clorhidrat de efedrină 0,20 g, soluţie de adrenalină 1‰ 2 ml.

Exemplul 5: soluţie de sulfatiazol 1 fiolă de 5 ml, soluţie izotonică de clorură de sodiu 1 fiolă de 5 ml, clorhidrat de efedrină 0,20 g, clorhidrat de novocaină 0,20 g.

În prescripţiile cu adrenalină trebuie evitat mediul alcalin, întrucît acesta descompune substanţa, colorînd soluţia. Adrenalina se descompune chiar în prezenţă de bisulfit de sodiu adăugat în exces, ca stabilizant, soluţia rămînînd, în acest caz, incoloră (datorită diluţiei mari).

În asemenea prescripţii, este necesar deci ca adrenalina să fie eliberată într-o soluţie separată.

În exemplul 3, soluţia de sulfatiazol este asociată cu clorhidratul de efedrină; soluţiile limpezi, preparate separat, duc, prin amestecare, mai întîi la o tulburare, care se transformă apoi într-un precipitat fin; după puţin timp, acesta se separă într-un precipitat abundent de efedrină-bază şi sulfatiazol. De aceea, se recomandă prepararea separată a soluţiei de clorhidrat de novocaină în soluţie izotonică de clorură de sodiu şi a soluţiei de sulfatiazol.

Dat fiind că efedrina măreşte şi chiar prelungeşte acţiunea adrenalinei, este indicat ca, în cazul cînd cele două substanţe sînt prescrise în soluţii (exemplul 4), acestea să fie preparate separat, pentru a se putea însuma efectul lor, iar sulfatiazolul să se elibereze separat.

Adăugarea de novocaină în soluţii alcaline de sulfatiazol (exemplul 5) duce, de asemenea, la o precipitare abundentă a novocainei-bază şi a sulfatiazolului. Această asociere trebuie evitată, tot prin prepararea medicamentului în două soluţii separate.

Soluţia de sulfatiazol se asociază cu adrenalina sau efedrina, în excipient uleios.

Exemplul 6: soluţie de sulfatiazol 1 fiolă de 5 ml, clorhidrat de efedrină 0,20 g, ulei gomenolat 1% 30 g, eucalîptol III picături.

Exemplul 7: soluţie de sulfatiazol 1 fiolă de 5 ml, soluţie de adrenalină 1‰ 1,5 g, ulei de vaselină[1] 10 g, lanolină 3 g.

În ambele prescripţii, dispersarea fazei apoase în ulei trebuie să se facă sub formă de emulsie, în prezenţă de lanolină.

În aceste prescripţii este preferabil ca excipientul uleios să fie înlocuit cu soluţii apoase, care se vor elabora după tehnica arătată.

Ca reacţii de precipitare, datorită mediului alcalin creat de sulfatiazol, pot fi amintite următoarele:

Exemplul 8: colargol 0,20 g, clorhidrat de efedrină 0,20 g, soluţie de sulfatiazol 1 fiolă de 5 ml, soluţie izotonică de clorură de sodiu 3 fiole de 5 ml.

Formularea din exemplul 8 este neraţională, deoarece colargolul reacţionează, cu precipitarea argintului, cu oricare din cele trei componente, sau coloidul coagulează în prezenţa electrolitului.

În acest caz este absolut necesar să se prelucreze separat colargolul în apă, iar restul componentelor, aşa cum s-a arătat anterior.

În exemplul 9, vom prezenta o reacţie chimică urmată de descompunere:

Exemplul 9: sulfatiazol 1 g, alcool 10 ml, apă oxigenată 30 ml, borax 1 g.

Dacă se lucrează cu sulfatiazol substanţă, va rezulta o suspensie, datorită alcalinităţii boraxului, care dizolvă sulfatiazolul la cald şi îl reprecipită la rece. În plus, apa oxigenată este descompusă de mediul alcalin realizat de borax.

Este indicat să se prepare soluţia de borax cu 1 fiolă de sulfatiazol şi cu alcool, fără apa oxigenată, care se va pregăti într-o sticlă separată. Fiecare din cele două soluţii, aduse la volumul prescris de medic, se vor consuma după indicaţii, în cantităţi corespunzătoare.

Din prescripţiile studiate, s-a constatat o altă serie de greutăţi tehnice, legate însă, de data aceasta, de solubilitatea redusă a sulfatiazolului în apă.

Exemplul 10: sulfatiazol 1 g, apă 15 g, ulei cu eucaliptol 1% 30 g, mentol 0,20 g, lanolină 2 g.

Exemplul 11: sulfatiazol 2 g, clorhidrat de efedrină 0,40 g, soluţie izotonică de clorură de sodiu 30 g.

Dispersarea în ulei a suspensiei apoase de sulfatiazol (exemplul 10) nu este recomandabilă, deoarece, în acest caz, lichidul rămîne puţin în contact cu mucoasa. De aceea, este necesară adoptarea tehnicii care prevede prepararea a două soluţii, una uleioasă de mentol şi eucaliptol şi cealaltă, de sulfatiazol sodic.

În exemplul 11, sulfatiazolul se poate înlocui cu soluţie de sulfatiazol sodic, iar pentru preparare se va folosi tehnica enunţată.

---

[1] Cu acest prilej vom arăta că nu este indicată folosirea uleiului de vaselină în instalaţii nazale, deoarece, pătrunzînd pe căile respiratoare, poate provoca, mai ales la copii, bronşite parafinice. In asemenea prescripţii se recomandă folosirea uleiului de floarea-soarelui.

Următoarele prescripţii trebuie preparate ca suspensii :

Exemplul 12: sulfatiazol 2 g, apă 150 g, glicerină 25 g, talc 25 g.
Exemplul 13: sulfatiazol 10 g, apă 50 g, glicerină 10 g, talc 15 g, oxid de zinc 15 g, alcool 15 ml, apă de var 20 g.

Concluzii

Din studierea materialului care ne-a stat la dispoziţie, se pot trage următoarele concluzii :

Farmacistul trebuie să aibă permanent în vedere că orice incompatibilitate poate fi soluţionată în mod ştiinţific şi că o rezolvare tehnică corespunzătoare duce la obţinerea unui medicament de bună calitate.

Elementele de bază în soluţionarea incompatibilităţilor sînt reprezentate atît de cunoştinţele de specialitate pe care trebuie să le posede farmacistul, cît şi de colaborarea activă dintre farmacist şi medic.

Articol intrat în redacţie în septembrie 1956.

О НЕКОТОРЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ НЕСОВМЕСТИМОСТЯХ
Г. Берал

CONCERNANT CERTAINES INCOMPATIBILITÉS PHARMACEUTIQUES
H. Beral

ON CERTAIN PHARMACEUTIC INCOMPATIBILITIES
H. Beral

ÜBER EINIGE ARZNEIMITTELUNVERTRÄGLICHKEITEN
H. Beral

Necesitatea înlocuirii uleiului de parafină în instilaţiile nazo-faringiene

Farm. **Elisabeta Dumitrescu**
Secţia de tehnică farmaceutică din Institutul de cercetări farmaceutice, Bucureşti

O serie de derivaţi ai parafinei, ca uleiul de parafină, vaselina, diferite parafine solide, şi-au găsit o largă întrebuinţare în terapie, datorită marii lor stabilităţi chimice şi proprietăţii de a nu reacţiona aproape cu nici o substanţă folosită ca medicament.

Această largă întrebuinţare a început, însă, să fie mai limitată în ultimul timp, ca urmare a studierii mai atente a unor reacţii neglijate iniţial, şi anume : reacţii locale la aplicarea sub formă de unguente, lipsă de resorbţie la folosirea ca dizolvant în soluţii injectabile, ca şi accidentele mult mai grave, care se manifestă sub formă de parafinom pulmonar, cînd uleiul de parafină ajunge în alveolele pulmonare.

Dacă la aplicarea parafinelor sub formă de unguente s-a adus un corectiv, prin folosirea unor emulgatori naturali sau sintetici, iar la administrarea parenterală a uleiului de parafină s-a renunţat complet, în schimb soluţiile de ulei de parafină se mai folosesc încă în instilaţii nazale.

Fără să insistăm asupra observaţiilor medicale, vom arăta unele aspecte clinice ale folosirii uleiului de parafină, pentru a scoate în evidenţă neajunsurile legate de aplicarea lui şi necesitatea de a interzice complet utilizarea acestuia la prepararea soluţiilor folosite în oto-rino-laringologie.

În 1925, Langhlin (*Amm. J. Path.* I 925/407) semnalează pentru prima dată parafinomul pulmonar produs de uleiul de parafină care a pătruns în alveolele pulmonare, în urma instilaţiilor nazo-faringiene.

Reacţiile produse de uleiul ajuns în bronhii şi alveole au condus la efectuarea a numeroase cercetări, legate mai ales de folosirea clinică a uleiului iodat pentru bronhografii (lipiodol).

Din cercetările întreprinse, a rezultat clar că uleiul de vaselină este emulsionat fin în plămîn şi încorporat de fagocitele din spaţiile alveolare, ducînd la condensări şi, ulterior, la un proces de sclerozare. Aceste modificări parenchimatoase pot da, atît clinic, radiologic, cît şi necroptic chiar, imaginea unui cancer pulmonar.

La copii, unde pătrunderea în plămîn a uleiului de parafină este favorizată de lipsa reflexului de tuse, parafinomul pulmonar apare ca un infiltrat, fără modificări anatomopatologice (modificări fibroase şi formaţii granulomatoase), caracterizat printr-o blocare a alveolelor cu macrofagele care înglobează uleiul. Procesul, care persistă mult timp, se deosebeşte de tuberculoza primară prin lipsa adenopatiei hilare.

La adulţi, aceste leziuni sînt însoţite de tuse, hemoptizii, stări subfebrile, infecţii ale căilor respiratoare şi dispnee de efort, fiind interpretate, de cele mai multe ori, clinic şi radiologic, ca o tumoare primară sau metastatică. Obişnuit, leziunile vechi apar sub forma unor mase nodulare, net delimitate de parenchimul pulmonar.

Aceste leziuni pot fi produse, atît de instilaţii nazo-faringiene, cît şi de aplicarea soluţiilor de ulei de parafină sub formă de aerosoli. Pătruns în alveole, uleiul constituie un corp străin, permanent iritant, care nu se elimină sau se elimină greu, deoarece nu mai declanşează reflexul de tuse.

Folosirea uleiului de parafină trebuie evitată, cu atît mai mult cu cît s-a dovedit că el posedă o acţiune cancerigenă, care este în raport cu prezenţa unor hidrocarburi în componenţa lui.

În schimb, uleiurile vegetale nu determină nici o reacţie locală, chiar dacă rămîn timp mai îndelungat în plămîni, cu condiţia ca ele să nu conţină acizi graşi liberi (întrucît aceştia sînt iritanţi pentru plămîn). Ajuns în alveole, uleiul ca atare este fixat printr-un proces de fagocitoză intraparietală şi este scindat lent sub acţiunea lipolitică a parenchimului pulmonar.

Constatările făcute, ca şi concluziile la care s-a ajuns în cadrul cercetărilor întreprinse în această problemă, impun înlocuirea uleiului de parafină, folosit pentru tratamentele nazo-faringiene, cu uleiuri vegetale.

Pentru prepararea cu uleiuri vegetale a soluţiilor folosite în instilaţii nazo-faringiene, se indică următoarele date tehnice :

— substanţele care se dizolvă în uleiul de parafină se dizolvă şi în uleiuri vegetale ;

— uleiurile vegetale folosite trebuie să fie neutralizate, în conformi-

tate cu precizările pe care le dă Farmacopeea Romînă ed. a VII-a în monografia *„Oleum Helianthum purificatum"*;

— se impune dizolvarea în apă a substanţelor hidrosolubile;

— în cazurile cînd o componentă este liposolubilă, dispersarea sub forma de emulsie O/A este preferabilă dispersării sub formă de emulsie A/O.

În concluzie, considerăm că, atunci cînd se prescrie ca dizolvant uleiul, este indicat să se folosească numai ulei vegetal purificat.

BIBLIOGRAFIE

BERG R., BURFORD H. TH. — *The Journal of thoracic surgery*, 1950, vol. III, nr. 20, p. 418.

CARPINIŞAN C. şi colaboratorii — *Ftiziologia*, 1955, nr. 1, p. 35.

CRĂCIUN C. E. şi colaboratorii — *Cercetări de ftiziologie*, 1956, vol. V, p. 513—522.

STARRS P. R., MC DONALD, CODD A. C. — *The Journal of thoracic surgery*, 1949, vol. III, nr. 18, p. 561.

Articol intrat în redacţie în februarie 1957.

РЕЗЮМЕ

НЕОБХОДИМОСТЬ ЗАМЕНЫ ПАРАФИНОВОГО МАСЛА ПРИ НОСОГЛОТОЧНЫХ ИНСТИЛЛЯЦИЯХ

Е. Думитреску

Клинические исследования, предпринятые в связи с использованием парафинового масла для носоглоточных инстилляций, привели автора к выводу, что это масло вообще дает вредные последствия, вызывая иногда при проникновении в легочные альвеолы вторичные тяжелые последствия.

Поэтому автор статьи предлагает заменять парафиновое масло растительными маслами, приводя вместе с тем целый ряд технических сведений в связи с применением этих масел.

RÉSUMÉ

LA NÉCESSITÉ DU REMPLACEMENT DE L'HUILE DE PARAFFINE DANS LES INSTILLATIONS NASOPHARYNGIENNES

E. Dumitresco

Les recherches cliniques entreprises en relation avec l'administration de l'huile de paraffine dans les instillations naso-pharyngiennes, ont conduit à la conclusion que cette huile donne lieu, en général, à des effets nocifs déterminant même des accidents graves quand elle pénetre dans les alvéoles pulmonaires.

L'auteur propose, par suite, le remplacement de l'huile de paraffine avec des huiles végétales indiquant en même temps une série de données techniques en relation avec l'utilisation de ce produit.

SUMMARY

THE NEED FOR REPLACING PARAFFIN OIL IN NASO-PHARYNGEAL INSTILLATIONS

E. Dumitrescu

Clinical investigations performed in connexion with the administration of paraffin oil in naso-pharyngeal instillations have led to the conclusion that

this oil has generally harmful effects; it may even induce severe accidents when it reaches the pulmonary alveoli.

Therefore, the author of this paper suggests the replacing of paraffin oil by vegetable oils, indicating at the same time a series of technical data in connexion with the use of the latter.

ZUSAMMENFASSUNG

DIE NOTWENDIGKEIT DER ERSETZUNG VON PARAFFINÖL BEI NASEN-RACHENINSTILLATIONEN

E. Dumitrescu

Klinische Untersuchungen in Bezug auf die Verabreichung von Paraffinöl bei Nasen-Racheninstillationen führten zum Schluss, dass dieses Öl im allgemeinen eine schädliche Wirkung ausübt und wenn es in die Lungenalveolen gelangt, sogar schwere Komplikationen hervorruft.

Deshalb schlägt die Verfasserin dieser Arbeit vor, Paraffinöl durch Pflanzenöl zu ersetzen und gibt gleichzeitig einige technische Angaben betreffs der Anwendung dieser Präparate.

ORGANIZARE FARMACEUTICĂ. SCHIMB DE EXPERIENŢĂ

Schimb de experienţă cu regiunea Cluj

Farm. Gh. Dăianu, Baia-Mare

În zilele de 26, 27 şi 28 noiembrie 1956, 12 farmacişti din regiunea Baia-Mare s-au deplasat în schimb de experienţă în regiunea Cluj şi au vizitat unităţi farmaceutice din oraşele Cluj şi Turda.

Scopul acestui schimb de experienţă a fost, atît cunoaşterea, în general, a metodelor de muncă folosite în regiunea vecină, cît şi felul în care se efectuează controlul medicamentului la patul bolnavului.

Ne-am preocupat în special de urmărirea circulaţiei medicamentului pînă la patul bolnavului, întrucît în regiunea noastră această problemă este deficitară, unele spitale aplicînd metode diferite şi uneori chiar nejuste.

Vizitînd Spitalul clinic nr. 2 din Cluj şi Spitalul unificat Turda, am constatat în aceste unităţi o serie de aspecte pozitive, care pot interesa şi pe alţi colegi.

În orele cînd farmacia este închisă, asigurarea cu medicamente a secţiilor din cadrul Spitalului clinic nr. 2 din Cluj se face prin trusa de urgenţă, a cărei componenţă, modificată faţă de baremul oficial (dovedit necorespunzător), este stabilită de şeful secţiei respective.

În cadrul fiecărei secţii există un medic responsabil cu problema medicamentului, care predă sau preia această trusă de la medicul de gardă, la ieşirea, respectiv intrarea sa în serviciu.

Medicamentele folosite în timpul gărzii sînt înscrise concomitent într-un caiet de evidenţă şi în foile de observaţie ale bolnavilor respectivi.

Controlul şi reaprovizionarea trusei sînt în grija medicului responsabil cu problema medicamentului care cere, prin condica de prescripţii, medicamentele utilizate în timpul gărzii.

În secţia de pediatrie a Spitalului unificat din Turda, s-a ataşat la foaia de observaţie o foaie suplimentară, menită să indice personalului medical şi sanitar mediu orele de administrare ale fiecărui medicament.

Pe această foaie (redată în tabelul I), şeful secţiei sau medicul consultant principal notează medicamentele prescrise, modul şi ora de administrare.

Indicaţiile tabelului se interpretează astfel : se dizolvă 200 000 u. penicilină în 8 ml soluţie izotonică de clorură de sodiu şi se injectează cîte 1 ml la orele în dreptul cărora s-a făcut notaţia 1 ; la orele 15 şi 3 se administrează cîte un supozitor de antigermin şi tot astfel, la orele indicate în tabel, cîte o linguriţă din soluţia de piramidon 5%.

Pe măsura administrării lor, se încercuiesc cantităţile de medicament primite de bolnav.

Inscrierea medicamentelor în foaia de observaţie se face global, a

Tabelul 1

Data	Felul medicamentului necesar tratamentului	Ora de administrare								Obs.
		9	12	15	18	21	24	3	6	
26/XII	Penicilină 200 000/8 ml . . .	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Antigermin supozitoare 2 bucăți			1				1		
	Soluție piramidon 5% 25 ml	5	5	5		5		5		
27/XII	Penicilină 400 000/8 ml . . .	1	1	1	1	1	1	1		
	Antigermin supozitoare 2 bucăți			1				1		

doua zi, şi numai corespunzător cantităților efectiv administrate, care se stabilesc cu uşurință, datorită acestui sistem de evidență.

Cred că metoda întîlnită la Spitalul unificat din Turda ar trebui luată în studiu de organele competente din cadrul Ministerului Sănătății și extinsă în toate spitalele unificate.

În ceea ce privește farmaciile din regiunea Cluj, am putut constata că ele au înregistrat numeroase progrese din punct de vedere organizatoric.

Astfel, în toate unitățile farmaceutice s-au creat condiții corespunzătoare pentru efectuarea soluțiilor injectabile. În acest scop ele au fost înzestrate cu aparatura necesară sterilizării, iar în toate farmaciile de spital au fost amenajate camere sau boxe speciale pentru prepararea soluțiilor sterile.

De asemenea, am remarcat că aproape în fiecare farmacie vizitată există diverse raționalizări proprii, menite să asigure efectuarea în condiții optime a acestei forme farmaceutice.

Astfel, la Farmacia nr. 8 din Cluj s-a realizat un dispozitiv care permite :

— efectuarea soluțiilor injectabile în mediu aseptic ;

— elaborarea extemporanee a apei bidistilate ;

— eliminarea operației de sterilizare ulterioară a soluției.

La Farmacia Spitalului de copii din Cluj (farmacist șef Czitron) ca și la Farmacia Spitalului unificat Turda (farmacist șef, Barcinschi), s-au realizat inovații în domeniul filtrării rapide și aseptice, precum și pentru umplerea flacoanelor în volume determinate.

La Farmacia Clinicilor universitare (farmacist șef, Constiniuc), unde se prepară zilnic aproape 100 de flacoane cu soluții injectabile, laborantul șef Farkaș a introdus numeroase dispozitive și inovații pentru filtrarea rapidă la vid, prin tampon de pînză de mătase.

În toate farmaciile de spitale în care se prepară soluții injectabile se folosesc probele-martor, iar Secția sanitară regională, în colaborare cu Laboratorul de control al medicamentului, a inițiat un studiu pentru determinarea timpului de conservare a acestor soluții.

Trebuie, de asemenea, subliniată inițiativa conducerii Oficiului farmaceutic regional „Centrofarm" Cluj, care a reușit să doteze unitățile cu aparate de sterilizat foarte practice, confecționate din aluminiu, în care se obține temperatura de 100—107^{0}, folosindu-se orice sursă de căldură.

În afara frumoaselor realizări obținute în prepararea soluțiilor injectabile (care situează, după părerea mea, regiunea Cluj ca regiune fruntașă pe țară în acest domeniu), am putut constata aceleași progrese însemnate și în ce privește organizarea interioară a farmaciilor, prepararea medicamentelor și conservarea lor, activitatea desfășurată la mesele de analiză etc.

Nici problema educației sanitare nu a fost neglijată, ea fiind concepută și rezolvată, în condiții estetice și proprii farmaciilor, prin lozinci, scrise pe cristal, cu conținut de popularizare medicală. În această acțiune s-a primit un sprijin efectiv din partea Casei de educație sanitară din Cluj.

În ceea ce privește farmaciile de spital, acestea se caracterizează prin spiritul de bună gospodărire care domnește în activitatea lor. Astfel, țin să menționez că aceste unități au realizat, în cursul anului 1956, o economie de 500 000 lei, prin înlocuirea alcoolului la păstrarea seringilor, cu o soluție de mercasept.

De asemenea, printr-o justă folosire a creditelor bugetare, farmaciștii Costiniuc, Czitron, Barcinschi, Vajda, au reușit să asigure asistența cu medicamente a „exceptaților", deși fondurile de care a dispus regiunea Cluj pentru acest scop au fost cu mult mai mici decît cele repartizate regiunii noastre.

Cu toate că schemele farmaciilor din regiunea Cluj sînt sub normativ, accentul nu a fost pus pe lărgirea schemelor, ci pe ridicarea productivității muncii. În această orientare s-au încadrat toți farmaciștii, a căror intensă activitate profesională este susținută de o înaltă tehnicitate.

Un aport însemnat în ridicarea nivelului tehnic al farmaciștilor l-a adus Laboratorul regional de control al medicamentului (condus de farmacist Virgil Constantinescu), care, în afara analizelor chimice pe care le execută, este un sprijin permanent și activ în toate problemele de tehnică farmaceutică, ca și în cadrul activității Societății științelor medicale, Secția farmacie.

Realizările obținute în regiunea Cluj se datoresc, în primul rînd, strînsei colaborări care există între toți factorii responsabili cu problema medicamentului (farmacistul șef de regiune, directorul Oficiului farmaceutic regional „Centrofarm", directorul Laboratorului regional de control al medicamentului).

Exemplul acestora s-a extins și s-a imprimat în toate colectivele de farmaciști, care sînt antrenate în munca organizatorică și de ridicare permanentă a nivelului tehnic.

Vreau să subliniez în special că aproape toate realizările din regiunea Cluj s-au făcut cu mijloace locale și, în legătură cu aceasta, să amintesc că farmacistul Aldulescu a reușit, prin demersuri personale, să obțină un local corespunzător pentru Farmacia nr. 23 din Turda și să amenajeze, cu un minimum de cheltuieli, o unitate care nu este cu nimic mai prejos decît altele în care s-au investit sume foarte mari.

Cu ocazia acestui schimb de experiență, am putut constata activitatea excepțional de fructuoasă pe care o desfășoară farmaciștii în cadrul Societății științelor medicale.

Astfel, am avut prilejul să asistăm, în ziua de 27 noiembrie 1956, la ședința lunară a Filialei Cluj, axată pe discuția broșurilor publicate pînă în prezent în legătură cu incompatibilitățile farmaceutice.

La această şedinţă au participat conf. P. Ionescu-Stoian, directorul Institutului de cercetări farmaceutice din Bucureşti, şi farmacist H. Beral, precum şi delegaţi din regiunile Oradea, Suceava, Timişoara şi altele.

Nu vreau să insist asupra desfăşurării acestei şedinţe şi a concluziilor la care s-a ajuns, dar ţin să subliniez că la Cluj, Societatea ştiinţelor medicale şi-a atins cu adevărat menirea, constituind pentru toţi farmaciştii forul de ridicare permanentă a nivelului tehnico-ştiinţific şi de antrenare în discutarea largă a tuturor problemelor profesionale.

Acest schimb de experienţă cu colegii din regiunea Cluj nu reprezintă pentru noi o simplă înregistrare de fapte şi realizări, ci un material viu, care îşi aşteaptă cît de curînd rezolvarea practică şi în regiunea noastră.

Articol intrat în redacţie în decembrie 1956.

ОБМЕН ОПЫТОМ С КЛУЖСКОЙ ОБЛАСТЬЮ

Г. Дэяну

ÉCHANGE D'EXPÉRIENCE AVEC LA RÉGION CLUJ

Gh. Dăianu

EXCHANGE OF EXPERIENCE WITH THE CLUJ REGION

Gh. Dăianu

ERFAHRUNGSAUSTAUSCH MIT DEM GEBIETE CLUJ

Gh. Dăianu

Aspecte critice privind stagiul de practică în farmacii al studenţilor Facultăţii de farmacie din Bucureşti

Farm. E. **Bunea**

În prezent, farmacia din ţara noastră îndeplineşte un rol social constructiv, ocupînd un loc de seamă în sistemul de ocrotire a sănătăţii publice.

Scopul şi etica profesiei farmaceutice, ca şi răspunderea ce îi revine farmacistului, implică necesitatea unei temeinice pregătiri tehnice şi ştiinţifice a cadrelor de specialitate.

De aceea, stagiul de practică al studenţilor facultăţilor de farmacie, dată fiind marea însemnătate a acestei perioade în formarea profesională a viitorului farmacist, constituie o permanentă preocupare a forurilor noastre conducătoare.

Desigur, pregătirea cadrelor tehnice farmaceutice incumbă o mare răspundere factorilor care organizează şi coordonează stagiul de practică la locul de muncă.

Catedra de farmacie galenică a Facultăţii de farmacie din Bucureşti, Direcţia generală farmaceutică şi Oficiul farmaceutic „Centrofarm" Capitala, au tratat această problemă cu multă seriozitate, dovedind, prin instrucţiunile elaborate, prin controlul exercitat de corpul didactic şi prin şedinţele de analiză a muncii cu studenţii, preocuparea de a face ca stagiul de practică să dea roade din cele mai bune.

Se pare, însă, că anumite aspecte nu au fost suficient discutate, ceea ce a făcut ca programa analitică şi instrucţiunile privind practica studenţilor în farmacie să nu se preocupe îndeajuns, sau chiar de loc, de unele dintre acestea.

Considerînd cunoscuta latură pozitivă a acestor probleme, socotesc util să stărui asupra elementelor deficitare sau asupra acelor aspecte care au scăpat din vedere organizatorilor stagiului de practică.

Sarcina pe care am avut-o în cadrul Farmaciei nr. 12 din Bucureşti, şi anume aceea de a îndruma un grup de studenţi trimişi la practică în perioada 6.II.—1.IV.1956, ca şi discuţiile purtate la şedinţele de analiză a muncii cu studenţii, mi-au dat posibilitatea să sezisez unele dificultăţi şi deficienţe, provenite, fie din anumite lipsuri ale instrucţiunilor, fie din condiţiile de lucru impuse de organizarea internă a farmaciei, aceste constatări considerîndu-le valabile şi pentru alte unităţi.

Prima greutate s-a născut din necesitatea de a armoniza munca studenţilor, dirijată şi încadrată în programa analitică, cu activitatea colectivului farmaciei, adaptată situaţiilor şi greutăţilor efective. În general,

personalul unității aflat la locul de muncă, insuficient numeric, a privit pe student ca pe un ajutor direct, căutînd să-l utilizeze în consecință. Iată cum, datorită faptului că farmaciștii au sarcini numeroase, pe care trebuie să le rezolve fără întîrziere, s-a creat situația că programul de practică a trebuit să fie ignorat și munca studentului dezorganizată.

În ceea ce privește contribuția studentului la realizarea planului de desfacere repartizat farmaciei, am considerat că viitorul farmacist are îndatorirea de a se preocupa și de acest aspect din activitatea unității, cu mențiunea de a nu uita că stagiul de practică este de fapt un proces de învățămînt, în acest caz, într-o întreprindere productivă.

Dat fiind că stagiul de practică are o durată scurtă, am considerat indicat să insistăm mai puțin asupra operațiunilor pur mecanice și să dăm prioritate elaborărilor de forme farmaceutice oficinale și magistrale, care ridică numeroase probleme și, deci, necesită explicații și interpretări. Îndreptîndu-i activitatea în special spre rezolvarea acestor probleme, studentul a aplicat noțiunile învățate în facultate, a sezisat altele noi și, astfel, s-a deprins să nu lucreze mecanic, ci să îmbine cunoștințele teoretice cu practica farmaceutică.

Privitor la eliberarea produselor tipizate, trebuie arătat că deși acest capitol de activitate, după părerea mea, este deosebit de important, nici programa analitică și nici instrucțiunile nu îl prevăd.

În această direcție, studentul poate fi instruit încă din timpul facultății, cu mențiunea de a nu-l obliga să facă o simplă memorizare, adesea puțin durabilă dar, în schimb, capabilă de a produce confuzii, ci să coreleze detaliile de compoziție cu acțiunea farmacodinamică a ingredientelor, precum și a produsului în totalitatea lui. De asemenea, îndrumătorului îi revine sarcina de a supraveghea ca studentul să asimileze progresiv toate amănuntele privitoare la compoziția, indicațiile, contraindicațiile și modul de întrebuințare al medicamentelor tipizate.

Numai în felul acesta, studentul va ajunge să cunoască temeinic această categorie de medicamente, pentru ca atunci cînd va deveni farmacist să fie în măsură să asigure deservirea corectă și competentă a bolnavilor. O dată intrat în ritmul muncii profesionale, farmacistul va reuși, desigur, cu mult mai greu să acumuleze și să asimileze acest material, a cărui însușire are o însemnătate foarte mare, atît din punct de vedere sanitar, cît și economic.

Este interesant de pus în discuție una din dispozițiile prevăzute în instrucțiuni, și anume : „atunci cînd există o deosebire între modul de preparare aplicat în farmacie și cel învățat în facultate, studentul să fie obligat a folosi metoda utilizată în farmacie, consemnînd în același timp și aprecierile sale critice".

Ne punem firesc întrebarea dacă această optică, recunoscută și elaborată de înseși forurile răspunzătoare de pregătirea tehnico-profesională a viitorului farmacist, se identifică cu fondul științific și orientarea pe care trebuie să și-o însușească studentul în timpul stagiului de practică.

Noi credem că nu, și activitatea zilnică din farmacie vine în sprijinul acestei afirmații, dovedind adeseori că anumite condiții de lucru nu ne permit să aplicăm o serie de adaptări și raționalizări, care ar conduce la un progres tehnic evident în elaborarea formelor farmaceutice.

De aceea, cazurile izolate, cînd farmacistul realizează o metodă superioară celei propuse de facultate sau de institut, nu pot fi generalizate.

Considerăm, deci, că aspectul cel mai important care se desprinde din instrucţiunile menţionate este minimalizarea cercetărilor întreprinse şi a rezultatelor obţinute de Facultatea de farmacie (în special Catedra de farmacie galenică) şi de Institutul de cercetări farmaceutice. Aceste instituţii ştiinţifice şi-au axat o mare parte din activitatea lor pe îmbunătăţirea metodelor de organizare a muncii în farmacie şi pe elaborarea unor metode tehnice mai bune, toate acestea în vederea obţinerii unui medicament de calitate superioară.

Pînă în prezent, asemenea metode au fost stabilite la prepararea soluţiilor extractive (infuzii, decocturi), cu anumite variante pentru unele droguri (foile de digitala, coaja de China, drogurile cu saponine) şi în ce priveşte prepararea unor forme farmaceutice cu antibiotice şi chimioterapice. De asemenea, au fost realizaţi emulgatori şi excipienţi din materii prime indigene.

Deşi toate acestea au fost aduse la cunoştinţa farmaciştilor prin conferinţe, referate şi articole publicate în revista „Farmacia", mai sînt farmacii care încă nu le-au introdus în totalitate.

Sîntem de părere că tocmai studenţii, care cunosc toate aceste elemente noi ale practicii farmaceutice, ar fi cei mai indicaţi să le aplice în unităţile în care îşi desfăşoară stagiul de practică, şi să contribuie la răspîndirea largă a celor mai avansate metode. De asemenea, prin aplicarea în practica profesională a celor învăţate în facultate, studentul va rămîne totdeauna cu deprinderea de a folosi cele mai bune metode de preparare a medicamentului.

Instrucţiunile amintite provoacă, fireşte, o serie de nedumeriri.

Cum se va orienta studentul cînd va deveni farmacist?

Cum îşi vor găsi utilizarea metodele noi elaborate de institutele ştiinţifice farmaceutice, dacă ele nu îşi ating finalitatea, prin utilizarea lor la prepararea unui medicament de calitate superioară?

Cum se realizează, în profesia noastră, principiul promovării noului şi al introducerii unor tehnici avansate şi de ce nu se foloseşte în acest scop, pe lîngă alte procedee, şi prezenţa în farmacie a studentului trimis la practică?

Credem cu toată tăria că această problemă trebuie serios discutată, că este necesar ca noile metode să fie, eventual, reverificate şi apoi introduse oficial în practica farmaceutică. De altfel, aceasta va aduce şi o clarificare dorită în stabilirea responsabilităţii pentru aplicarea în unităţi a unor noi procedee tehnice.

În orice caz, privind prin prisma orientării muncii de creaţie a institutelor noastre ştiinţifice, trebuie să arătăm că lipsa aceasta de concordanţă între rezultatele obţinute şi aplicarea lor ne apare ca o frînă a progresului, care determină rămînerea în urmă a profesiei noastre.

În sfîrşit, un capitol de care nu se ocupă programa de practică este acela al eticii profesionale.

În domeniul nostru de activitate, etica profesională ne impune conştiinciozitate în prepararea formelor galenice şi a formulelor magistrale, grijă ca medicamentele folosite şi cele eliberate bolnavului să corespundă prevederilor Farmacopeei, conştiinţa permanentă că farmacistul este un factor de răspundere pe tărîmul ocrotirii sănătăţii publice. Farmacistul trebuie să aibă permanent o atitudine înţelegătoare şi binevoitoare faţă de bolnav, iar concepţia lui de muncă să se încadreze just şi liber consimţit,

alături de restul colectivului, într-un efort comun pentru îndeplinirea şi depăşirea planului sanitar şi economic.

Este extrem de necesar ca studentul să afle din timpul facultăţii, chiar de la profesorii săi, cît de importante sînt toate aceste trăsături esenţiale, care definesc actuala etică a profesiei noastre, atît pentru farmacist (ca om şi ca profesionist), cît şi în asigurarea obiectivului social care îi revine ca responsabil în acţiunea de ocrotire a sănătăţii publice.

Practic, aceste trăsături de caracter se formează şi se adîncesc în timpul activităţii din farmacie, unde îşi găsesc adevărata forţă de expresie şi de manifestare. De aceea, stagiul în farmacie trebuie folosit pentru a imprima studentului principiile de conduită morală pe care trebui să-şi sprijine întreaga sa activitate profesională.

Programa analitică şi instrucţiunile respective au stabilit ca, în timpul stagiului de practică, activitatea studentului să fie supravegheată şi orientată de către responsabilul farmaciei şi de un îndrumător ales din colectivul unităţii. Acestora le revine, deci, sarcina importantă de a pregăti latura practică a viitorului farmacist.

În acelaşi timp, studentul este controlat periodic de membrii corpului didactic din cadrul facultăţii, care verifică frecvenţa şi se interesează de eventualele greutăţi în muncă ale studentului şi de dificultăţile tehnico-ştiinţifice întîlnite în cursul activităţii lui în farmacie. Am constatat, însă, că aportul adus de aceste controale este sporadic şi lipsit oarecum de eficacitate, deoarece, de cele mai multe ori, studentul nu relevă cu ocazia acestor vizite adevăratele aspecte şi greutăţi ivite în timpul activităţii sale. În schimb, îndrumătorul fiind prezent la desfăşurarea întregului proces al stagiului de practică, le poate cunoaşte direct şi în adevărata lor lumină.

Se pare, însă, că importanţa îndrumătorului nu este just apreciată. Şi totuşi, mai mult decît contribuţia farmacistului-şef al unităţii şi decît aceea a controlului periodic exercitat de membrii corpului didactic al Facultăţii de farmacie, îndrumătorul are rol hotărîtor în formarea profesională a viitorului farmacist. El este cel care poate şi trebuie să-i urmărească activitatea, să i-o canalizeze în spiritul prevederilor programei, să creeze studentului un climat de muncă creatoare, preocupări ştiinţifice şi probitate. Tot el trebuie să menţină în activitatea studentului un echilibru just între caracterul de şcolaritate al stagiului de practică şi obligaţiile sanitare şi economice ale farmaciei.

Pentru îndeplinirea unui rol atît de important, se impune ca îndrumătorul să fie ales cu multă grijă, să posede o temeinică pregătire tehnico-ştiinţifică şi să fie conştient şi convins de însemnătatea profesională şi socială a sarcinii pe care o primeşte. Consider, chiar, că este absolut necesar ca farmaciştii, care urmează să fie desemnaţi ca îndrumători ai studenţilor trimişi la practică să primească o atentă pregătire prealabilă sau să fie recrutaţi din rîndul cadrelor care au urmat cursurile la Institutul de perfecţionare şi specializare a medicilor şi farmaciştilor.

Pe de altă parte, dată fiind şi durata redusă a stagiului de practică, îndrumătorul trebuie să beneficieze, în cadrul orelor de program, de timpul necesar pentru a se putea ocupa în mod serios de problemele legate de activitatea şi pregătirea viitorului farmacist.

De aceea, Catedra de galenică trebuie să revină asupra refuzului cu care a întîmpinat propunerea ca orele de lucru ale studentului să coincidă cu acelea ale îndrumătorului. Socotesc că este de la sine înţeles că îndru-

mătorului trebuie să i se dea posibilitatea de a urmări îndeaproape şi în permanenţă munca elevului său şi de a discuta cu el diferitele probleme tehnice, în momentul cînd acestea se ivesc; să poată supraveghea permanent desfăşurarea în bune condiţii a practicii; să realizeze o serioasă pregătire practică a studentului şi să imprime întregului colectiv de muncă o justă înţelegere pentru conţinutul şi importanţa stagiului de practică.

Expunerea acestor observaţii şi sugestii, izvorîte din constatările făcute pe marginea stagiului de practică, porneşte din convingerea că tînărul farmacist trebuie să intre în farmacie cu dragoste pentru profesie, cu o bună impresie despre munca în colectiv, bine pregătit şi conştient de responsabilitatea pe care o are în asigurarea sănătăţii publice şi în afirmarea profesiei farmaceutice din ţara noastră.

Articol intrat în redacţie în noiembrie 1956.

КРИТИЧЕСКИЕ ЗАМЕТКИ В СВЯЗИ С ПРАКТИЧЕСКИМ СТАЖЕМ В АПТЕКАХ СТУДЕНТОВ БУХАРЕСТСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

Е. Буня

ASPECTS CRITIQUES CONCERNANT LE STAGE DE PRATIQUE DANS LES PHARMACIES DES ÉTUDIANTS DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE BUCAREST

E. Bunea

CRITICAL ASPECTS CONCERNING THE PRACTICAL TRAINING OF THE STUDENTS OF THE BUCHAREST PHARMACY FACULTY IN CHEMIST'S SHOPS

E. Bunea

KRITISCHE BETRACHTUNGEN ÜBER DIE PRAXIS DER STUDENTEN DER PHARMAZEUTISCHEN HOCHSCHULE AUS BUKAREST IN DEN APOTHEKEN

E. Bunea

Spre o nouă orientare a profesiunii de farmacist

Farm. **C. Macri**

Încă de la începutul acestui secol, farmaciştii întrezăriseră sfîrşitul epocii în care medicamentul era preparat aproape în exclusivitate în oficină. Treptat, ei au trecut de la atitudinea iniţială de indiferenţă, la un sentiment de nelinişte, care se accentua pe măsură ce constatau că tradiţia de adevărat farmacist, izvorîtă din atribuţiile de om de ştiinţă, era în mare parte înlocuită prin munca de simpli manipulatori ai unor forme farmaceutice condiţionate.

De ani de zile, farmaciştii discută, căutînd să analizeze şi să determine diferitele cauze ale nepotrivirii dintre ceea ce se învaţă în decursul anilor de facultate şi munca efectivă din oficină.

Aceste discuţii, care s-au transformat adeseori în proteste, au îmbrăţişat aspecte foarte variate.

Astfel, s-a protestat împotriva specialităţilor şi a medicilor care le prescriu, fie din comoditate, fie din interes. S-a văzut, totuşi, că un asemenea punct de vedere nu poate fi cu totul întemeiat, deoarece tendinţa spre tipizare şi specializare corespunde actualului ritm de dezvoltare al societăţii, care impune difuzarea rapidă, comodă şi largă a mijloacelor terapeutice frecvent solicitate.

S-a protestat, de asemenea, împotriva programei analitice a învăţămîntului superior farmaceutic, care nu ţinea pas cu vremea, lăsînd noile cadre farmaceutice dezarmate faţă de dezvoltarea şi progresele terapeutice.

Şi, în sfîrşit, s-a protestat împotriva învăţămîntului medical, care nu dădea medicului suficiente cunoştinţe de farmacologie şi farmacodinamie, pentru ca acesta să fie competent, nu numai în stabilirea unui diagnostic just, dar şi în acordarea unei medicaţii corespunzătoare pentru fiecare caz în parte.

Ultimele două proteste mi se par întemeiate, deoarece nu se poate contesta că, în cele 8 ore de muncă, activitatea farmaciştilor este în cea mai mare parte sub nivelul pregătirii lor profesionale.

Este clar, de asemenea, că există un anacronism între practica farmaceutică actuală şi nivelul global al cunoştinţelor acumulate în 5 ani de studii superioare şi, deci, că orientarea învăţămîntului şi profesiunii de farmacist trebuie revizuită şi pusă în acord cu dezvoltarea generală a ştiinţei şi a societăţii.

Pentru a întări aceste afirmaţii, este suficient să ne punem cel puţin următoarele întrebări : care a fost contribuţia farmaciştilor la sintetizarea medicamentelor moderne şi cît de aprofundate sînt cunoştinţele noastre asupra tuturor produselor pe care le manipulăm ?

Faţă de întregul ansamblu al stării de lucruri, cred că actuala criză a profesiunii farmaceutice îşi are rădăcina în două cauze principale :

1. dezvoltarea generală a ştiinţei, al cărei ritm a depăşit concepţia şi conţinutul învăţămîntului farmaceutic ;

2. lipsa de preocupare a cadrelor de conducere ale profesiunii, care n-au modernizat la timp orientarea învăţămîntului şi a practicii farmaceutice.

De aceea, viitorului farmacist trebuie să i se creeze condiţiile necesare pentru a redeveni tehnicianul competent în prepararea, conservarea şi dispensarea tuturor mijloacelor terapeutice.

În acest scop, eu cred că în primii ani de facultate farmacistul va trebui să primească cunoştinţe serioase de anatomie şi mai ales de fiziologie, bacteriologie şi parazitologie ; de asemenea, studiul drogurilor vegetale folosite în prezent şi, în special, chimia de sinteză, vor trebui dezvoltate, reducîndu-se în schimb orele de învăţămînt pur teoretic care nu au o valoare şi un corespondent practic. Astfel, consider că se învaţă prea mult astăzi despre siropul iodotanic şi despre cel de biiodură de mercur şi prea puţin despre rutin, lactoflavin, metionină etc.

De asemenea, părerea mea este că farmacistul va trebui să posede temeinice cunoştinţe de patologie generală, deoarece nu este normal şi logic ca el să nu aibă noţiuni clare despre bolile cărora li se adresează medicamentele manipulate. Nu cred că orizontul nostru profesional poate fi mărginit la perfecţionarea unor metode de divizare exactă şi igienică a pulberilor, la grija de a păstra substanţele în anumite dulapuri, de a veghea ca cinci

fiole da atropină să nu fie eliberate decît dacă sînt prescrise pe rețete cu timbru sec etc.

Din acest punct de vedere, locul farmacistului din spital ar trebui să fie alături de medic, la patul bolnavului, unde să contribuie, cel puțin la începutul tratamentului, la stabilirea medicației. Farmacistul trebuie să fie specialistul care să furnizeze medicului, diagnostician prin excelență, indicații asupra medicației potrivite.

Bineînțeles că sugestiile pe care le dau intenționează să completeze și nu să desființeze ceea ce există și este bun. Cred că va trebui să continuăm să învățăm despre incompatibilități farmaceutice, dar socotesc că vom fi cu mult mai puțin utili atîta timp cît muncii noastre nu i se va da și un orizont clinic.

Deci, în primul rînd, consider că ar fi necesară situarea științei farmaceutice la nivelul cerințelor terapeutice moderne. Avînd o pregătire corespunzătoare, farmacistul va putea să discute competent despre medicamente și va putea interveni activ și eficient pentru popularizarea acestuia.

Cred că se impune ca, în cercurile noastre de referate, în revistele de specialitate, în laboratoarele și în instituțiile noastre de învățămînt să se scrie și să se discute despre noile medicamente, imediat după introducerea lor în terapeutică, pentru a fi cunoscute caracteristicile, sinteza, proprietățile, indicațiile etc.

În concluzie, cred că pentru profesiunea noastră se impun astăzi următoarele orientări :

— să învățăm în amănunt tehnica industrializării medicamentelor, deoarece a ne opune ei ar fi absurd și retrograd ;

— să ne străduim pentru a ne însuși cît mai multe elemente despre boala căreia i se adresează medicamentul ;

— să menținem un contact strîns cu clinica și cu laboratorul ;

— să fim hotărîți să modernizăm actualul învățămînt superior farmaceutic.

Iată, în acest sens, cum ar trebui să fie profilat, după părerea mea, învățămîntul farmaceutic :

Anul I : chimie generală anorganică și analitică ; fizică și matematici generale ; anatomie și fiziologie vegetală ; anatomie umană ; igienă ; microbiologie și parazitologie.

Anul II : chimie generală organică și analiză organică ; botanică farmaceutică (sistematica) ; fiziologie umană ; bazele chimiei fizicale ; patologie generală.

Anul III : chimie farmaceutică ; farmacognozie ; farmacologie ; farmacie galenică ; tehnologia preparării industriale a medicamentelor.

Anul IV : sinteza medicamentelor anorganice ; farmacodinamie ; biochimie ; farmacognozie și cultura plantelor medicinale ; analiza și controlul medicamentelor.

Anul V : sinteza medicamentelor organice ; farmacodinamie ; tehnologia și merceologia preparării industriale a medicamentelor ; bazele terapeuticii moderne (chimioterapie, opoterapie, hormonoterapie, ionoterapie, antibiotice etc.) ; toxicologie.

Anul VI : doctoratul obligatoriu, cu specializarea :

— receptură,

— industrie,

— toxicologie și analize.

Atribuind criza profesiunii noastre unei orientări care se poate revizui, lucrurile devin şi mai uşor remediabile, mai ales dacă avem curajul să căutăm cu sinceritate cauzele răului şi soluţiile de îndreptare.

Printre aceste măsuri cred că ar mai putea fi incluse următoarele :

— să se iniţieze cursuri de reîmprospătare a cunoştinţelor prin corespondenţă şi colocvii anuale obligatorii pentru toate cadrele farmaceutice ;

— să se ridice nivelul de prezentare al publicaţiilor noastre de specialitate, care să-şi actualizeze şi să-şi lărgească preocupările ;

— să fie înscrise în suplimentele anuale ale Farmacopeei toate produsele medicamentoase noi, cu descrierea lor completă ;

— să se editeze un catalog al specialităţilor străine şi indigene, iar în suplimentele bianuale să apară descrierea detaliată a tuturor produselor farmaceutice care apar între timp.

Noi toţi trebuie să înţelegem că, fără ridicarea necontenită a pregătirii noastre generale şi, mai ales, a nivelului de cultură ştiinţifică şi profesională, viitorul profesiei farmaceutice este ameninţat, iar rolul social al farmacistului va fi departe de semnificaţia nobilă pe care o are conţinutul acestei profesiuni.

Articol intrat în redacţie în septembrie 1956.

К НОВОЙ ОРИЕНТАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОФЕССИИ

К. Макри

VERS UNE NOUVELLE ORIENTATION DE LA PROFFESSION DE PHARMACIEN

C. Macri

TOWARDS A NEW ORIENTATION OF THE PHARMACEUTIC PROFFESION

C. Macri

NEUE RICHTLINIEN IM APOTHEKERBERUF

C. Macri

Regulamentul Organic, prima lege de organizare a farmaciei romîneşti

Farm. St. Gh. Ciulei, Iaşi

Pentru a înţelege însemnătatea Regulamentului Organic pentru farmacia romînească, vom arăta mai întîi care era situaţia farmaciei înainte de aplicarea acestui Regulament.

Se ştie că, din cele mai vechi timpuri, leacurile cele mai căutate erau plantele cu anumite proprietăţi vindecătoare, care erau culese şi păstrate de cei mai vîrstnici, aceştia fiind pricepuţi şi în administrarea lor în caz de boală.

Mai tîrziu, au început să apară diferite prăvălii sau dughene în care se găseau şi se vindeau, pe lîngă altele, şi „buruiene de leac" şi „otrăvuri".

Desigur, nu toate dughenele puteau să vîndă şi medicamente, deoarece această îndeletnicire presupunea şi o anumită pricepere.

În „Pravila lui Vasile Lupu" (Iaşi, 1646), precum şi în „Pravila lui Matei Basarab" (Tîrgovişte, 1652), care conţin primele elemente de legislaţie sanitară romînească, se vorbeşte despre „vînzătorii de miroase", că „pisează şi vînd otravă, erbi de leac sau vracevanii" şi că „n-au voie să vîndă otravă nebunului şi prostituatei", iar dacă „procură otravă sau erbi care să provoace moartea, intră în categoria ucigaşilor".

Încă cu mult înainte de a apărea la noi primele „spiţerii", Dimitrie Cantemir scrie despre „apotecari sau speciari", adică „cel ce şade la prăvălie şi mai cu dinadins cel ce vinde erbi de doftorie în dughiană" că trebuie să aibă „praxis" deci „să ştie să execute reţeta pe care o trimite doftorul". Aceştia prepară „pirula sau pilula, adică gogoaşa pe care le dau doftorii ca să le înghită bolnavii pentru leac", „şerbetul, adică doftoria ce se bea", precum şi „unsorile cu care se slujesc hirurgii la rane".

De asemenea, el arată şi însemnătatea spiţerului pentru bolnav : „meşteşugul doftoriei sau erbile de doftorie pînă nu vor fi în dughiană, pînă nu le va da celui bolnav, nu folosesc nimic".

O dată cu descoperirea unor medicamente mai active, otrăvuri puternice, doctorii au început să deţină şi să prepare şi medicamente, pe care le administrau bolnavilor lor.

Astfel, în hrisovul din 18 octombrie 1702 al mînăstirii şi spitalului Colţea din Bucureşti, găsim menţionat :

„La spiţărie să fie un doftor, împreună cu ajutorul său, care va fi dator să aibă la îndemînă gata felurite leacuri şi feluri de buruiene tămăduitoare, pentru orice nevoie şi trebuinţă a bolnavilor şi alergînd cu grabă întru ajutorul fiecărui bolnav".

Mai tîrziu, în actul de fundaţie al spitalului Pantelimon din Bucureşti (1735), ca şi în hrisovul din iulie 1752 al aceluiaşi spital, se vorbeşte pentru prima dată despre medic şi spiţer ca despre doi specialişti cu totul deosebiţi unul de altul : „...am orînduit... şi doftori, pentru căutarea bolnavilor... şi spiţeri pentru facerea şi lucrarea doftoriilor".

Aceasta dovedeşte că, în vremea aceea, începuseră să existe şi la noi spiţeri de meserie.

După cum afirmă doctorul Gustav Oraeus în *„Descriptio pestis"*, în 1770, la spitalul Sf. Spiridon din Iaşi „exista o mică farmacie, al cărei stăpîn murise cu scurt timp înainte, împreună cu toată familia sa, fără a fi rămas moştenitori" iar în farmacie „se găseau medicamente, ce e drept în cantitate mică, care puteau fi împărţite bolnavilor de un provizor trimis din partea armatei, iar altele puteau fi preparate aici cu uşurinţă, avînd cele necesare".

În hrisovul lui Constantin Ipsilante, din decembrie 1799, se spune, cu privire la farmacia spitalului Sf. Spiridon :

„Spiţeria aceasta este a spitalului şi a poliţiei" iar „epitropii să aibă păstrare de grijă ca să pună un spiţer pe care-l vor alege şi-l vor socoti de om vrednic" ; de asemenea, că afară de mînăstirea Sf. Spiridon, nimeni „nu are voie a ţine spiţerie cu doftorii de vînzare", iar „de nu va fi deajuns o spiţerie şi ar fi trebuinţă, pentru îndestularea şi lecuirea norodului şi de altă spiţerie, mînăstirea prin epitropii săi să decidă şi a doua şi a trei spiţerie la locul unde s-ar socoti".

În continuare, se arată că, dacă va trece cineva peste această hotărîre „să se risipească această spiţerie şi toate doftoriile să le ia, fără nici o plată şi să le dea bolnavilor spitalului" şi „acei dintre doftori şi hirurgi ce obişnuiesc a ţine doftorii prin casele lor se hotărăşte ca să fie împiedicaţi şi opriţi de a ţine doftorii şi fiecare care are nevoie de doftorii să le rînduiască prin reţete şi să le ia de la farmacia spitalului Sf. Spiridon, după tariful ce s-a stabilit".

Spre sfîrşitul secolului al XVIII-lea şi începutul secolului al XIX-lea situaţia s-a îmbunătăţit, în sensul că au venit în Moldova şi Muntenia o serie de farmacişti străini cu practică şi cu diplome din străinătate, care au început să-şi deschidă farmacii, mai întîi în capitalele celor două principate, iar mai tîrziu şi în celelalte oraşe ale ţării.

Desigur, dorinţa unui cîştig cît mai mare, precum şi posibilităţile grele de aprovizionare a farmaciilor, au făcut ca acestea să lase mult de dorit.

In lucrarea sa, „Beitrage zu eine statistische-historischer Beschreibung des Fürsthentums Moldau", apărută la Sibiu în 1805, doctorul Andreas Wolf scrie că, prin anul 1803, erau în Iaşi „trei farmacii, aşa de mizerabil aranjate încît într-un stat civilizat ar fi fost arse". La aceste farmacii „se vînd cu preţuri foarte mari chiar şi medicamente stricate" iar „taxele le fixează farmacistul după bunul lui plac".

Tot doctorul Andreas Wolf arată că droguri ca : turta lupului, sînge de nouă fraţi, salcie, piatră vînătă etc., se vindeau, în afară de farmacii, pe la toate băcăniile şi crîşmele.

Spre mijlocul secolului al XIX-lea, intervine o schimbare în viaţa Principatelor Romîneşti, care sînt scoase de sub stăpînirea turcească şi intră din ce în ce mai mult sub influenţa rusească.

În această perioadă, în care generalul Kiseleff se afla în principate,

s-au produs o serie de schimbări în structura economică, în administrația, politica, organizarea sanitară și viața culturală a celor două principate.

Regulamentul Organic, expresie a schimbărilor survenite în viața Principatelor Romînești la venirea lui Kiseleff, a pus și bazele unei reforme sanitare, care constituie un progres însemnat față de situația existentă anterior.

De asemenea, prin Regulamentul Organic se dau, pentru prima dată, directive cu caracter de lege, cu privire la organizarea farmaciei, la dreptul și îndatoririle farmaciștilor.

Astfel, în anexa Regulamentului Organic, litera F, seria a II-a, începînd cu art. C. I., sînt cuprinse dispoziții cu privire la organizarea farmaciei din principate :

Se hotărăște că „afară de spițerii care au privilegii de a ține spițeria și a vinde doftorii după rețeta doftorilor, nici unul dintre negutătorii dughengii nu este slobod a vinde droguri mediținale sau orice fel de material doftoricesc cu amănuntul decît numai cu ridicata. Toți negutătorii ce pînă acuma aveau voie a vinde prin dughenele lor droguri, medicamente sau prafuri compuse, precum și hapuri și alte diferite doftorii, să se desfacă de dînsele și mai mult să nu se vîndă".

„Așezarea spițeriilor, fiind unul din elementele neapărat necesare pentru starea sănătății, comitetul urmează a avea cea mai deaproape îngrijire ca să se ție acestea în cea mai bună stare putincioasă".

Farmaciștii sînt datori „a pune în deplină orînduială spițeriile lor, precum și orice loc hotărît pentru păstrarea drogurilor și alte obiecturi de spițerie". Farmaciștii „trebuie să aibă cu îndestulare de toate cele trebuincioase, arătate în condica Austriecească" [1], iar în ceea ce privește medicamentele, „acestea se cuvine să fie proaspete și bine păstrate" ; dacă s-ar întîmpla să se găsească „medicamente vechi și alterate, acelea se vor lepăda, iar spițerii vor fi amendați... iar de s-ar repeta aceasta și a doua și a treia oară, atunci să se închidă acea spițerie".

„Spițeriile sînt datoare a da doftorii gratuit în folosul săracilor bolnavi, după rețeta doftorilor, asupra căreia va fi anume însemnat pentru a săracilor ajutori".

Pentru farmaciștii care urmau să se stabilească în viitor în principate, Regulamentul prevede că „nu vor fi slobozi a deschide spițerie mai înainte de a înfățoșa diploma cuviincioasă" și că „în ceea ce privește spițeriile lor să fie supuși pravililor pămîntești fără a putea în vreo întîmplare a se ajuta de cuvîntul *protecție străină*".

Privitor la prepararea medicamentelor, farmacistul trebuie „să gătească doftorii după rețeta doftorilor atît pentru feliul sau bunătatea cît și pentru doză".

Dacă medicamentele preparate nu vor corespunde calitativ și cantitativ „aceștia vor fi pedepsiți mai întîi cu amendă, iar la întîmplarea de al doilea împotrivă, spițeria lui se va închide".

Farmaciștii sînt datori „să dea doftoriile cerute pe rețetă în toate ceasurile" și se prevede că „șipușoarele în care se pun doftoriile să fie pecetluite și pe o margine să se însemne feliul și prețul doftoriilor precum și numele celui ce a compus-o", iar dacă „vreo rețetă înfățoșată la spițerie nu s-ar

---

[1] Pe vremea aceea nu exista o farmacopee romînă.

putea desluşi, spiţerul va fi dator mai înainte de a da doftoriile să se adreseze către doftorul acelei reţete pentru ca să-i ceară tălmăcirea".

Vorbind despre preţuri, se arată că „spiţerii în vînzarea doftoriilor sînt îndatoraţi a nu se abate din preţul hotărît de către ocîrmuire", iar „în caz de împotrivire vor fi pedepsiţi cu amendă" ; „toate amenzile provenite din încălcarea poruncilor urmează a se întrebuinţa la medicamente în folosul săracilor".

Prin Regulamentul Organic se adoptă sistemul concesiilor transmisibile urmaşilor : „privilegiul de a deschide o spiţerie în puterea unui hrisov domnesc, poate să treacă la moştenitorul celui cu privilegiu dacă va avea documenturile cerute". Dacă moştenitorul nu este farmacist, legea prevede că „Direcţia farmaciei se va încredinţa unui provizor cu diplomă, iar moştenitorul va fi dator să-şi însuşească cursul învăţăturii cuvenite spre a-şi cîştiga diploma ce se cuvine".

Controlul farmaciilor este încredinţat „Comitetului sănătăţii şi Comisiilor doftorilor" care vor vizita la fiecare trei luni spiţeriile „cu toate scumpătatea, iar preparaturile care se vor găsi necorespunzătoare, reveduitorii, le vor trage la comisia doftoricească şi aceasta va hotărî neîndeplinirea şi nedrebnicia lor şi se vor lepăda".

Din cele expuse, se vede că Regulamentul Organic aşază farmacia romînească pe baze sigure, prevăzînd organizarea completă a acestei instituţii.

Cu toate că această lege a însemnat un evident progres în ce priveşte organizarea şi dezvoltarea farmaciei romîneşti, ea a avut şi unele părţi negative, cum ar fi, de exemplu, sistemul concesiilor transmisibile urmaşilor.

Totuşi, dezvoltarea şi avîntul pe care l-a luat mai tîrziu farmacia din ţara noastră, sînt rezultatul incontestabil al reformelor introduse de Kiseleff în acest domeniu.

Astfel, în „Medizinischer Almanah" din 1839, revistă care apărea la Berlin, se scriau următoarele cu privire la farmacia romînească de atunci : „Farmaciile sînt bine organizate, legate de taxe şi strict supraveghiate. La conducerea lor sînt farmacişti pricepuţi, care mai întîi se supun unui examen şi abia după trecerea acestuia pot să practice".

Datorită faptului că Regulamentul Organic impunea ca farmaciştii să posede diplomă, tinerii romîni au început să plece la şcolile străine să studieze „meşteşugul spiţeresc". Tot în această perioadă a început să se concretizeze ideea înfiinţării unui învăţămînt farmaceutic, care a şi luat fiinţă la Bucureşti, în 1855, o dată cu „Şcoala de chirurgie" a doctorului Davilla.

Capitalismul, care a avut atîtea influenţe negative asupra tuturor domeniilor de activitate, a îndepărtat şi farmacia de la baza ei ştiinţifică şi de la scopul ei. De aceea, cu toată munca şi sacrificiul unor farmacişti luminaţi, farmacia nu a putut să-şi găsească calea adevărată decît în noua orînduire socială, unde este privită ca o instituţie sanitară, pusă în slujba celor mulţi. Tot astfel, profesiunea de farmacist, atît de grav denaturată şi degradată în cadrul orînduirii capitaliste, a fost pusă în drepturile ei legitime, putînd să-şi îndeplinească rolul ce i se cuvine în acţiunea de ocrotire a sănătţii publice.

BIBLIOGRAFIE

ANDREI I. — Medicii romîni şi străini din Moldova şi Muntenia între 1800—1860, Teză, Cluj, 1927.

ANGELESCU N. S. — Acte şi documente din trecutul farmaciei în Ţările Romîneşti, Bucureşti, 1904.

BOLOGA V. — Contribuţii la istoria medicinei din R.P.R., Editura medicală, Bucureşti, 1955.
CANTEMIR DIMITRIE — Istoria hieroglifică, Bucureşti, 1911.
CODRESCU TH. — Uricarul, vol. 18, Iaşi, 1852.
*** — Regulamentul Organic al Principatului Moldaviei, Iaşi, 1846.
SERACIU L. — Medicina în Moldova între 1780—1800 după descrierea dr. Andreas Wolf, Teză, Cluj, 1927.
SAMARIAN P. — Medicina şi farmacia în trecutul romînesc, vol. III, Bucureşti, 1938.

Articol intrat în redacţie în iunie 1956.

„ОРГАНИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ" – ПЕРВЫЙ ЗАКОН ОБ ОРГАНИЗАЦИИ РУМЫНСКИХ АПТЕК

Ш. Чулей

LE RÈGLEMENT ORGANIQUE, PREMIÈRE LOI D'ORGANISATION DE LA PHARMACIE ROUMAINE

St. Ciulei

THE „ORGANIC REGULATION", THE FIRST LAW FOR THE ORGANIZATION OF RUMANIAN PHARMACY

St. Ciulei

DAS „ORGANISCHE REGLEMENT". DAS ERSTE GESETZ ZUR ORGANISIERUNG DER RUMÄNISCHEN PHARMAZIE

St. Ciulei

---

*Criterii pentru alegerea metodelor de control şi dozare a substanţelor medicamentoase din Farmacopeea Romînă Ediţia a VII-a**

Conf. **E. Puşcaru**, farm. **Elena Demetrescu**

În a doua jumătate a secolului al XIX-lea, în laboratoarele marilor farmacii încep să se prepare substanţe medicamentoase în cantităţi semiindustriale. Astfel, treptat, laboratorul farmaciei devine baza de organizare a fabricilor de medicamente.

Şi în ţara noastră, în farmaciile mai mari se semnalează, în aceeaşi perioadă, preocupări asemănătoare : farmaciştii preparau produse oficinale, substanţe medicamentoase şi efectuau controlul unor medicamente. Mai

* Comunicare prezentată în Sesiunea ştiinţifică a Institutului de cercetări farmaceutice, februarie 1955

mult, farmaciştii din Şcoala lui Davilla pun chiar în circulaţie produse preparate în serie, purtînd emblema farmaciei respective.

Această situaţie se reflectă în farmacopeele din secolul al XIX-lea, care cuprind mai puţine amănunte cu privire la prepararea medicamentelor oficinale, înscriind, în schimb, tot mai mult, proprietăţile substanţelor chimice medicamentoase, metode de identificare şi de control ale acestora.

Totodată, pe măsură ce se sintetizează un număr tot mai mare de medicamente, se dezvoltă în cuprinsul farmacopeelor capitole privitoare la controlul şi dozarea lor.

Începînd din această perioadă, responsabilitatea farmacistului nu se mai limitează la modul de preparare al medicamentelor, ci se extinde şi la asigurarea calităţii lor, pe care el este obligat să o verifice în oficină.

Desigur, aceeaşi evoluţie se poate constata şi în conţinutul farmacopeelor apărute succesiv în ţara noastră, în care partea privitoare la controlul medicamentelor este din ce în ce mai dezvoltată.

Din acest punct de vedere, deşi Farmacopeea Romînă, ediţia a VI-a, reprezenta un progres faţă de ediţiile anterioare, ea avea totuşi multe lipsuri. Aceste lipsuri, şi mai ales necesitatea de a reflecta în mai mare măsură progresele înregistrate în ultima vreme de ştiinţele farmaceutice, au condus la editarea unei noi Farmacopee Romîne.

La întocmirea acestei vaste lucrări, colectivului de chimie farmaceutică al Institutului de cercetări farmaceutice i-a revenit sarcina redactării, pe bază de experimentare, a monografiilor substanţelor medicamentoase de natură minerală şi organică.

Prin alcătuirea unor astfel de monografii, s-a urmărit, nu numai stabilirea metodelor de control care să asigure verificarea integrală, calitativă şi cantitativă, a unui medicament, ci şi alegerea celor mai rapide şi precise procedee care, în acelaşi timp, să necesite un consum minim de reactivi.

Este ştiut că adeseori, chiar cercetători cu o experienţă mai îndelungată întîmpină greutăţi în interpretarea rezultatelor, cînd efectuează controlul medicamentelor după indicaţiile farmacopeei, care nu sînt totdeauna precise.

Astfel, diferenţa între „tulbureală" şi „precipitat", coloraţia variabilă de la „galben-pai" la „galben-intens", substanţă „solubilă" sau „mai puţin solubilă", sînt cauza interpretărilor neuniforme, deci a unor concluzii variate.

La alegerea unor criterii mai obiective de interpretare, ne-am servit foarte mult de indicaţiile ultimei ediţii a Farmacopeei U.R.S.S., în care interpretarea subiectivă a fost înlocuită prin procedee clare, uşor reproductibile, iar nuanţele de culoare ale soluţiilor, prin etaloane de culoare.

Deşi introducerea unor asemenea metode necesită determinări atente, uneori migăloase, ele duc la interpretarea uniformă şi justă a rezultatelor obţinute.

O dată stabilită această orientare, care a stat la baza redactării monografiilor, sarcina colectivului de farmacişti analişti a fost aceea de a experimenta reacţiile şi determinările care urmau să fie înscrise în noua ediţie a Farmacopeei.

În cele ce urmează vom expune pe rînd caracteristicile prevăzute în monografiile înscrise de noua Farmacopee. Ele pun la îndemîna farmacistului criterii ştiinţifice verificate, utile în activitatea de cercetare şi în practica profesională.

Solubilitatea substanţei constituie un criteriu în aprecierea purităţii. Ea este redată sub formă de tabel, indicîndu-se atît solubilitatea substanţei în

apă şi în alcool, cît şi în alţi solvenţi. Aceste date sînt utile în special pentru separarea substanţei dintr-un amestec, preparat galenic sau produs fabricat. Interpretarea exprimării de „greu solubil", „uşor solubil" etc. este precizată în partea de generalităţi.

Caracteristicile fizico-chimice, înscrise la începutul monografiei, au valoare eliminatorie pentru controlul substanţei.

Punctul de topire a fost prevăzut, pentru substanţele la care el constituie o indicaţie precisă în stabilirea identităţii şi purităţii. În cazul cînd punctele de topire variază în limite prea largi (în funcţie de metoda de fabricaţie a produsului), acesta nu a mai fost înscris.

Puterea rotatoare specifică a fost prevăzută la multe medicamente, ca metodă de control. Înlesnind controlul purităţii, această constantă a fost folosită şi ca metodă de dozare pentru unele substanţe şi preparate galenice.

Indicele de refracţie este mai des înscris în noua Farmacopee, iar în metodele mai noi el este folosit şi în determinări cantitative.

Reacţiile de identificare au reprezentat, desigur, un bogat material experimental. Este ştiut că reacţiile indicate de literatură nu reuşeau totdeauna, datorită lipsei de precizie în ceea ce priveşte alcalinizarea sau acidularea, încălzirea sau răcirea, iar alteori, chiar concentraţia soluţiilor de reactivi. De aceea, în urma experimentărilor noastre, au fost selecţionate reacţiile cele mai specifice pentru identificarea anionilor, cationilor şi a funcţiilor organice care caracterizează substanţa.

De asemenea, au fost aleşi reactivii folosiţi curent în orice laborator, indicîndu-se cantitatea strict necesară pentru efectuarea reacţiei.

La reacţiile de identificare şi controlul purităţii este folosită adeseori soluţia denumită „soluţia A", preparată în concentraţie convenabilă pentru utilizarea ei în toate reacţiile din monografii. În acest fel, analistul nu va mai fi obligat să facă, pentru aceeaşi substanţă, două-trei soluţii de concentraţii diferite. Prepararea soluţiei A se va face numai în cantitatea necesară reacţiilor pentru care este indicată, economisindu-se astfel substanţa de analizat.

În cadrul monografiilor se indică, de asemenea, modul de prezentare a soluţiilor, deoarece nu toate substanţele dau soluţii limpezi prin dizolvare. Există, de exemplu, unele substanţe care, prin conţinutul de impurităţi tolerabile, dau soluţii „transparente" ; această noţiune îşi are etalonul de comparaţie definit, pentru a nu fi confundată cu „opalescenţa" sau cu „tulbureala".

Cercetarea impurităţilor se face ţinînd seama de natura lor. Astfel, ele pot rezulta dintr-o reacţie incompletă, o insuficientă purificare, folosirea unor materii prime de calitate necorespunzătoare sau a unei aparaturi improprii.

Desigur, în cazul impurităţilor care, prin prezenţa lor, ar imprima medicamentului o toxicitate mărită, cercetarea este mai riguroasă. De asemenea, nu este admisă toleranţa nici pentru impurităţile care, deşi nu ar imprima un caracter de toxicitate, ar face totuşi improprie folosirea medicamentului, prin incompatibilităţile pe care le provoacă în asociaţie cu alte substanţe. În acest sens, pot fi date ca exemplu : prezenţa fierului (cu salicilaţi, benzoaţi etc. dă naştere la amestecuri colorate), a sărurilor de calciu (care formează precipitate în unele soluţii), a sărurilor de amoniu etc.

Mai există unele impurităţi, cum sînt clorurile, sulfaţii, metalele alcaline etc., care rezultă din purificările finale ale produselor cu apă comună. Pentru

acestea s-a prevăzut o toleranţă mai mare la medicamentele de fabricaţie indigenă, ţinînd seama de posibilităţile actuale ale industriei noastre.

În schimb, noua Farmacopee nu prevede cercetarea falsificărilor, acestea nefiind considerate posibile la noi, unde fabricarea medicamentului este dirijată direct de stat.

Cercetarea impurităţilor se bazează pe punerea în evidenţă prin reacţii specifice şi apoi prin determinări cantitative cu ajutorul unui etalon comparativ, al cărui titru este cunoscut. Compararea se poate face, fie menţinînd constant volumul soluţiei luat în lucru şi variind etalonul, fie invers.

În acest fel, dacă impuritatea cercetată este prezentă, ea se determină şi cantitativ, aprecierea ajungînd, în funcţie de sensibilitatea reacţiilor, pînă la valori exprimate în γ.

În noua Farmacopee, soluţiile etalon au, în general, aceeaşi concentraţie : 0,01 mg din cationul sau anionul de cercetat într-un ml soluţie.

Pierderea prin uscare dă posibilitatea unui control al calităţii produsului. Într-adevăr, dacă o umiditate crescută nu denotă o impurificare, ea arată totuşi o păstrare defectuoasă, care ar putea duce la alterarea substanţei.

Etaloanele de culoare au fost stabilite la acele medicamente care dau, prin dizolvare, soluţii colorate. Intensitatea şi nuanţa acestor etaloane variază în funcţie de medicament şi de concentraţie şi ele trebuie precizate pentru a nu da loc la interpretări nejuste.

Aceste etaloane nu se folosesc pentru substanţele care sînt ele însele colorate, ca : sulfatul de cupru sau clorura ferică etc., ci pentru substanţele cărora li se admite totuşi o toleranţă de culoare, deşi ele sînt incolore. Limita de toleranţă este stabilită în comparaţie cu un etalon potrivit.

Pentru aceste etaloane se folosesc ca soluţii de bază : soluţia de clorură ferică (nuanţă galbenă), soluţia de clorură de cobalt (nuanţă roz) şi soluţia de sulfat de cupru (nuanţă albastră-verde).

Prin amestecarea în anumite proporţii a celor trei soluţii de bază (sau numai a două dintre ele) se prepară întreaga gamă de nuanţe care se poate întîlni în controlul coloraţiei soluţiilor apoase, alcoolice etc. ale medicamentelor din Farmacopee. De asemenea, aceste etaloane servesc şi la cercetarea impurităţilor organice prin dizolvarea substanţei în acid sulfuric concentrat.

Determinările cantitative au format obiectul unor studii critice comparative privind metodele înscrise în diverse farmacopee şi tratate, indicîndu-se metoda cea mai precisă şi mai uşor de aplicat în orice laborator.

Deşi au fost păstrate multe metode clasice de dozare, s-a căutat totuşi înlocuirea metodelor anevoioase cu procedee volumetrice, mai simple şi rapide (dintre acestea, mai des înscrise sînt cele bromometrice).

De asemenea, cînd metodele de dozare, deşi foarte precise, necesitau o aparatură specială sau reactivi mai greu de procurat, au fost preferate metode mai simple, ale căror rezultate, însă, nu depăşeau limitele de eroare admise.

Atunci cînd rezultatele obţinute ofereau o precizie asemănătoare, metodele de dozare colorimetrică au înlocuit metodele chimice, care necesitau un timp îndelungat de lucru şi utilizarea unei cantităţi mari de material pentru analiză. Aceste determinări au fost prevăzute, în general, pentru unele principii active din plante sau forme galenice.

Trebuie să subliniem, de asemenea, că introducerea metodelor de dozare biologică constituie un progres însemnat pentru controlul calităţii medica-

mentului. Asemenea metode au fost prevăzute pentru medicamentele a căror calitate nu poate fi apreciată decît prin controlul biologic.

Am căutat să expunem, foarte succint, aspectul monografiilor chimice din noua Farmacopee şi, mai ales, criteriile care au stat la baza redactării lor.

Deoarece elaborarea suplimentelor Farmacopeei constituie o sarcină permanentă a Institutului nostru, colectivul de control chimic îşi va continua cercetările, în vederea stabilirii unor noi metode, bazate pe experimentări, care, puse la îndemîna tuturor laboratoarelor de control al medicamentului din ţara noastră, vor contribui la ridicarea necontenită şi asigurarea calităţii medicamentului.

BIBLIOGRAFIE

— Farmacopeea Daneză, ed. a IX-a, 1948.
— Farmacopeea Romînă, ed. a VI-a, 1948.
— Farmacopeea Franceză, ed. a VII-a, 1949.
— Farmacopeea S.U.A., ed. a XIV-a, 1949.
— Farmacopeea Internaţională, ed. I, 1951, ed. a II-a, 1954.
— Farmacopeea U.R.S.S. ed. a VIII-a, 1952.
— Farmacopeea Cehoslovacă, ed. I, 1952.
— Farmacopeea Britanică, 1953.
— Farmacopeea Ungară, ed. a V-a, 1954.

Articol intrat în redacţie în februarie 1957

КРИТЕРИИ ДЛЯ ВЫБОРА МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ВЕЩЕСТВ СОГЛАСНО VII ИЗДАНИЮ РУМЫНСКОЙ ФАРМАКОПЕИ

Е. Пушкару, Е. Деметреску

CRITÉRIUMS POUR LE CHOIX DES MÉTHODES DE CONTRÔLE ET DOSAGE DES SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES, DANS LA PHARMACOPÉE ROUMAINE — VIIe ÉDITION

E. Puşcaru, E. Demetresco

CRITERIA FOR THE CHOICE OF CONTROL AND DETERMINATION METHODS FOR MEDICINAL SUBSTANCES IN THE RUMANIAN PHARMACOPOEIA — VIIth ISSUE

E. Puşcaru, E. Demetrescu

KRITERIEN ZUR WAHL DER KONTROLL- UND DOSIERUNGSMETHODEN DER IN DEM RUMÄNISCHEN ARZNEIBUCH (7- AUFLAGE) ENTHALTENEN ARZNEIMITTEL

E. Puşcaru, E. Demetrescu

Oxiuran

Drajeuri

Compoziție. Drajeuri conținînd 0,01 g (pentru copii) sau 0,025 g (pentru adulți) *pentamethyl-* și *hexamethylpararosanilinum* (violet de gențiana).

Indicații generale. Pentru a realiza un tratament eficace contra oxiurilor *(Oxyurus vermicularis)*, trebuie urmărite două obiective:

— distrugerea viermilor intestinali;

— evitarea reinfectării.

Oxiuranul constituie un mijloc nepericulos și ușor de aplicat pentru eliminarea viermilor intestinali albi, care pătrund sub formă de ouă în organism, o dată cu alimentele, dezvoltîndu-se în intestin pînă la 1 cm lungime.

Pentru a evita reinfectarea se recomandă o riguroasă igienă corporală. Mîinile trebuie spălate după fiecare scaun și înaintea fiecărei mese, iar unghiile tăiate scurt. In timpul nopții se vor purta chiloți strînși. In caz de mîncărimi anale pronunțate, se va întrebuința o pomadă calmantă. După 4 zile de tratament, rufele de corp și cearceafurile vor fi fierte.

Reinfectarea putînd surveni și în cazul prezenței unor alți bolnavi, se recomandă depistarea acestor purtători de oxiuri.

Prin respectarea tuturor condițiilor de igienă arătate, se evită necesitatea reluării tratamentului.

Indicații. Oxiuraze.

Contraindicații. Insuficiență hepatică și renală; tulburări gastro-intestinale grave.

Mod de administrare. Adulți de trei oi pe zi cîte 2 drajeuri. *Copii:* de două ori pe zi cîte 1 drajeu (2—4 ani); de trei ori pe zi cîte 1 drajeu (4—8 ani); de trei ori pe zi cîte 2 drajeuri (8—11 ani).

Tratamentul durează 7 zile, urmat de 7 zile pauză și apoi de alte 7 zile de tratament. La nevoie, se reia tratamentul după 1 lună.

In cursul tratamentului pot apărea uneori fenomene secundare, ca: diaree, greață, colice, dureri de cap. In general, aceste fenomene dispar după 1—2 zile, fără reducerea dozei și fără întreruperea tratamentului.

In caz de fenomene secundare persistente, se face o pauză de 1—2 zile sau se reduce doza la jumătate.

Drajeurile sînt keratinizate și trebuie înghițite întregi, pentru ca medicamentul să ajungă intact în intestin, unde își exercită acțiunea.

Prezentare. Cutie cu 100 de drajeuri.

Belafital

Comprimate

Compoziție. Comprimate conținînd 0,25 mg alcaloizi totali din *Radix Belladonnae* și 0,03 g *acidum phenylaethylbarbituricum.*

Acțiune farmacoterapică. Alcaloizii din rădăcina de beladonă au acțiune antispasmodică și inhibitoare a secreției.

Acidul feniletilbarbituric are acțiune sedativă și spasmolitică.

Datorită celor două componente, belafitalul are proprietăţii sedative, antispasmodice și moderatoare ale secreției.

Indicații. Stări spastice ale tractului digestiv, biliar și renal; gastrite hiperacide; colite; distonii neurovegetative; tulburări extrapiramidale; migrene; dismenoree; hiperemesis; paralizie agitantă.

Contraindicații. Hiposecreție gastrică; glaucom; afecțiuni prostatice.

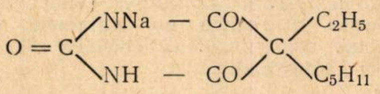
Mod de administrare. Adulți: 1—4 comprimate pe zi, în doze fracționate începînd cu cîte 1/2 comprimat, o dată sau de două ori pe zi și continuînd la nevoie, cu cîte 1/2 — 1 comprimat de trei-patru ori pe zi. *Copii*: 1/4—1 comprimat pe zi (pînă la vîrsta de 5 ani); 1/2—2 comprimate pe zi (5—10 ani) în doze fracționate.

Prezentare. Tub cu 20 de comprimate.

Dormital

Comprimate

Compoziție. Comprimate conținînd 0,10 g *natrium isoamylaethylbarbituricum.*



Acțiune farmacoterapică. Dormitalul este un hipnotic cu acțiune de durată mijlocie, care se instalează repede, acest fapt constituind un avantaj față de fenobarbital (luminal); în organism, degradarea dormitalului are loc la scurt timp după administrare.

Deșteptarea se produce ușor, la 6—7 ore după ingerare, somnul provocat de dormital fiind cu totul comparabil somnului fiziologic.

Doza necesară obținerii efectului hipnotic este suficient de distanțată de doza toxică, permițînd astfel o largă întrebuințare în terapeutică a acestui produs.

În concentrații anestezice, dormitalul acționează asupra vagului, determinînd micșorarea mișcărilor respiratoare. Totodată, produsul are și o acțiune antidiuretică pronunțată, datorită căreia provoacă reținerea în organism a substanțelor eliminate în mod normal prin rinichi.

Dormitalul este oxidat în mare parte în organism la nivelul ficatului, de aceea se recomandă o atenție deosebită în cazul leziunilor hepatice.

Indicații. Sedativ hipnotic în: insomnii; excitații nervoase; hipertensiune, *delirium tremens;* manii; convulsii ale diferitelor boli și sindrome de origine spinală sau de natură reflexă; somnoterapie (sub supraveghere medicală).

Mod de administrare. 1—3 comprimate pe zi.

Prezentare. Tub cu 10 comprimate.

ERTESITÖ (Buletin informativ), nr. 1, 1956; nr. 2, 1957

În noiembrie 1956 a apărut primul număr din „Ertesitö", publicaţie a cadrelor farmaceutice din Regiunea Autonomă Maghiară. Buletinul este redactat în limba maghiară şi apare sub egida Societăţii ştiinţelor medicale, Secţia farmacie, Filiala Tîrgu-Mureş a Secţiei sanitare a regiunii, Facultăţii de farmacie, Oficiului farmaceutic regional „Centrofarm" şi cu sprijinul Casei de educaţie sanitară a regiunii.

După cum reiese din cuvîntul introductiv, semnat de A. Kacsó, farmacist şef al regiunii, editarea „Buletinului informativ" urmăreşte, pe de o parte, să pună la îndemîna farmacistului o serie de cunoştinţe teoretice şi practice utile în munca lui de toate zilele, iar pe de altă parte, să strîngă legătura între medici şi farmacişti.

Apărută în 28 de pagini, revista conţine un număr de 11 articole, repartizate pe următoarele rubrici: comunicări originale, tehnică farmaceutică, perfecţionarea cadrelor medii şi educaţie sanitară.

Dintre articolele originale, trebuie să scoatem în evidenţă lucrarea intitulată „Prepararea acidului glutamic din cazeină industrială" de A. Kiss şi L. Vîrf, metodă elaborată de autori în cadrul acţiunii de valorificare a resurselor locale şi aplicată la Fabrica de unt din Tîrgu-Mureş.

La rubrica de tehnică farmaceutică sînt inserate două interesante articole cu privire la folosirea antibioticelor în receptură. Revista mai cuprinde un articol cu privire la divizarea prafurilor, scris pentru cadrele medii.

La capitolul de educaţie sanitară, farm. E. Rácz-Kotilla vorbeşte despre diferenţierea ferigii oficinale de alte specii înrudite. Publicaţia mai cuprinde descrierea unor medicamente noi, indigene şi străine, probleme de inovaţii, revista revistelor, ştiri din viaţa ştiinţifică şi probleme profesionale.

★

La începutul lunii februarie 1957, a apărut al doilea număr al acestui buletin, prezentat cu aceeaşi formă de îngrijită redactare ca şi primul număr. Revista cuprinde, pentru fiecare articol, şi un rezumat în limba romînă.

Prima pagină a buletinului este închinată memoriei profesorului C. N. Ionescu, eminenta figură a profesiei farmaceutice, de curînd dispărut dintre noi. În continuare, cele trei referate generale tratează următoarele probleme: „Starea actuală a culturii de secară cornută" de prof. E. Kopp, „Farmacologia şi aplicaţiile terapeutice ale noilor derivaţi fenotiazinici" de lector Gh. Feszt şi „Complexometria şi aplicarea ei în analiza produselor farmaceutice" de asist. A. Blazsek.

Dintre lucrările originale, putem cita: „Observaţiile noastre în legătură cu obţinerea lecitinei pure şi conservarea ei" de conf. Balogh şi colaboratorii, „Metodă microchimică pentru dozarea alcaloizilor totali în *Extractum Belladonnae*" de farm. C. Csedö şi farm. L. Fülöp şi „Determinarea cantitativă a medicamentelor cu conţinut de azot prin metoda mercurimetrică" de conf. P. Soos.

În cadrul rubricii de tehnică farmaceutică sînt inserate articolele: „Antibioticele în receptură" (nota II) de farm. V. Konhoffer şi „Administrarea medicamentelor sub formă de aerosoli" de conf. Z. Hankó.

Pentru perfecţionarea cadrelor medii, farm. L. Adam a publicat articolul „Prepararea supozitoarelor şi a globulelor".

În cadrul rubricii de educaţie sanitară, dr. A. Wilhelem vorbeşte despre rolul farmacistului în prevenirea helmintiazelor.

In capitolul „Medicamente noi" sînt popularizate produsele ascaridin CIF, largactil și omnamicin.

La capitolul de probleme profesionale este discutată prepararea justă a unor formule magistrale și apoi este prezentată o scurtă dare de seamă asupra desfășurării „Zilelor farmaceutice" care au avut loc la Tîrgu-Mureș între 10 și 12 decembrie 1956.

Publicația conține, în continuare, unele circulări profesionale mai importante și se încheie cu aprecierile elogioase ale forurilor conducătoare asupra organizării farmaciei permanente, inaugurată recent în orașul Tîrgu-Mureș.

Constituind o inițiativă care merită a fi dată ca exemplu, Buletinul informativ al Regiunii Autonome Maghiare, prin conținutul bogat și serioasa sa documentare, va aduce o contribuție valoroasă la îndrumarea și ridicarea nivelului profesional al farmaciștilor din această regiune.

I. Cruceanu

TRAITÉ DE PHARMACIE CHIMIQUE * (—Tratat de farmacie chimică — **Lebeau P., Jannot M. M., ed. IV, Editura Masson, Paris, 1955—1956 ; cinci volume).**

Nenumăratele progrese înregistrate în domeniul chimiei farmaceutice, din 1946 (data ultimei ediții) și pînă în prezent, au impus autorilor, în afară de completarea cunoștințelor privitoare la unele medicamente, lărgirea anumitor capitole și chiar necesitatea inserării de noi capitole.

Bogatul material pe care manualul îl pune la dispoziția celor interesați se caracterizează, atît prin faptul că include cele mai noi date în domeniul chimiei anorganice și organice, cît și prin expunerea sa extrem de sistematizată.

Astfel, la începutul primului volum se redau, sub formă de tabel, următoarele date: edițiile farmacopeelor străine (cu abrevierile respective); abrevierile principalelor periodice citate în text; greutățile atomice (1951); clasificarea periodică (1951); o notă explicativă cu nomenclatura adoptată pentru chimia minerală; o notă cu observații exemplificate asupra determinărilor înscrise în Codexul Francez 1949. Urmează, apoi, un tabel privitor la limitele de impurități ale medicamentelor prevăzute în Codex și un tabel care cuprinde factorii de conversii, alcătuit din patru coloane: elementul (alfabetic), forma sub care a fost dozat, formele sub care poate fi cercetat și factorii de multiplicare.

In continuare, sînt prezentate medicamentele chimice minerale. Ca și în ediția anterioară, acest capitol mare este împărțit în subcapitole, alcătuite dintr-un scurt istoric și monografia elementului respectiv, cuprinzînd la rîndul lor: titlul, simbolul și greutatea atomică, formele sub care elementul se găsește în natură, metode de preparare, proprietăți și întrebuințare. Urmează apoi monografiile formelor farmaceutice ale elementului. Fiecare monografie cuprinde, după titlu, formula, greutatea moleculară, conținutul în % al fiecărui component, farmacopeele în care produsul este înscris și, în sfîrșit, un titlu cu sinonime și nume depuse. Monografiile prezintă metodele de preparare, constantele fizico-chimice, reacțiile de identificare, puritatea (cu limite), dozarea, întrebuințări și indicații terapeutice și de manipulare a medicamentului (acest tip de monografie este folosit în toate volumele). Fiecare pagină înscrie la subsol bibliografia consultată.

Sub această formă se prezintă volumul I, care cuprinde, în afară de partea introductivă, toată chimia farmaceutică minerală, de la fluor pînă la wolfram. In continuare, sînt inserate capitole despre metalele din clasa platinei și despre compuși ai metalelor din clasa pămînturilor rare, un capitol cu privire la elementele radioactive, redate în monografii care cuprind generalități și proprietăți ale acestor elemente, metode de cercetare, proprietățile biologice și terapeutice, precum și noțiunile de protecție împotriva intoxicațiilor cu produșii radioactivi. Capitolul se încheie cu prezentarea elementelor radioactive naturale folosite în cantități ponderale și imponderale și a elementelor radioactive artificiale.

Un alt capitol important este acela al coloizilor, în care sînt redate proprietățile, metodele de cercetare și de preparare și se face descrierea produselor din

---

*) Cărțile recenzate pot fi consultate la biblioteca Institutului de cercetări farmaceutice și control al medicamentului, București.

această clasă, folosite în terapeutică, şi se prezintă şi o monografie despre argile coloidale şi aerosoli (considerate drept forme medicamentoase de natură coloidală).

Volumul I se încheie cu un index alfabetic propriu.

Chimia organică farmaceutică cuprinde restul de patru volume (II—V). Forma de prezentare este aceeaşi ca şi cea din ediţia anterioară, adică după monografia privind generalităţile asupra unei clase, urmează monografia fiecărui compus chimic din clasa respectivă.

Noua ediţie este completată cu capitolul despre antihistaminice şi antibiotice.

Lucrarea, a cărei valoare documentară şi ştiinţifică este recunoscută în toată lumea, reprezintă un document deosebit de preţios pentru cercetătorii din domeniul farmaciei, chimiei şi medicinei.

Irina Solomon

VORLESUNGEN ÜBER PHARMAZEUTISCHE CHEMIE UND ARZNEIMITTEL SYNTHESEN (— Prelegeri cu privire la chimia farmaceutică şi sinteza de medicamente — **Hückel W.** Editura Enke, Stuttgart, 1953, 1955).

Manualul, care se adresează în primul rînd studenţilor, este deosebit de util şi pentru farmacişti şi practicieni, prin faptul că prezintă indicaţii care nu sînt conţinute în farmacopee. Astfel lucrarea prezintă probleme legate de industria farmaceutică şi din domeniul farmacologiei şi ea trebuie să reprezinte, după părerea autorului, puntea de legătură între farmacişti, chimişti şi medici şi să ajute la consolidarea acestor sectoare de activitate.

Volumul I, apărut în anul 1953, conţine generalităţi cu privire la chimia anorganică, iar volumul al II-lea, apărut în 1955, chimia organică. Rolul didactic al manualului apare şi mai clar în această a doua parte; clasificarea adoptată este foarte eclectică şi ţine seama de punctul de vedere farmaceutic actual, clasificînd şi sistematizînd grupe variate, în funcţie de legăturile fizico-chimice sau farmacologice ale problemei tratate.

Expunerea este clară şi prezintă de multe ori observaţii sau explicaţii originale şi interesante. Reacţiile specifice pentru produsele importante sînt date cu multă atenţie, iar constantele fizico-chimice sînt grupate în tabele.

Este o carte interesantă şi instructivă, putînd servi celui care o consultă la introducerea într-un subiect de specialitate, înainte de a parcurge tratate mai complete. Este regretabil, numai, că nu conţine referinţe bibliografice.

Viorica Florea

LEHRBUCH DER PHARMAKOLOGIE (— Curs de farmacologie — **Eichholz F**, ed. VIII, Editura Springer, 1955).

Tratatul prezintă un număr de medicamente moderne, pe care le discută atît sub aspectul farmacologic cît şi practic, al prescrierii şi formulării medicale.

Cartea cuprinde următoarele capitole mari: farmacologia funcţiunilor de bază ale organismului şi a funcţiunilor parţiale, dezinfectante şi chimioterapice. In cadrul fiecărui capitol sînt expuse medicamentele cu acţiune specifică asupra funcţiunilor discutate. Lucrarea constituie un manual de orientare, didactic şi ştiinţific, adresat cercetătorilor din domeniul medicamentului.

Viorica Florea

DIN LITERATURA UNIVERSALĂ DE SPECIALITATE

DESPRE PROBLEMELE DE CERCETARE ŞTIINŢIFICĂ IN DOMENIUL FARMACOLOGIEI PE ANII 1956—1957 (Farmakologhia i Toksikologhia, 1956, nr. 4, p. 57).

Articolul trece în revistă progresele realizate în farmacologie în decursul ultimului plan cincinal, atît în domeniul teoretic, cît şi în ceea ce priveşte cercetarea şi obţinerea de preparate medicamentoase noi: ganglioplegice, spasmolitice, curarizante, analgetice, cardiotonice, antibiotice, vitamine şi hormoni.

Vorbind despre planul de cercetare în perioada celui de al doilea cincinal, se subliniază necesitatea ca acesta să fie axat pe două teme: legătura dintre structura chimică a substanţei şi acţiunea ei asupra organismului ca punct de plecare în sintetizarea de noi medicamente şi mecanismul de acţiune al medicamentelor. Prima temă se referă la obţinerea de preparate sintetice şi studierea florei medicamentoase indigene, iar a doua temă include probleme teoretice de farmacologie generală.

In concluzie, se accentuează asupra faptului că rezolvarea acestor probleme trebuie să se efectueze ţinînd seama de cele mai recente progrese ale medicinei.

M. G.

ACTIVITATE DE CERCETARE IN DOMENIUL TEHNOLOGIEI MEDICAMENTELOR (**Aliev K. R.**, Aptecinoe delo, 1956, nr. 4, p. 11—14).

Se examinează unele probleme principale legate de cercetarea în domeniul tehnologiei medicamentelor şi se dau unele indicaţii pentru îmbunătăţirea acestei munci. Astfel, se recomandă aprofundarea studiului cu privire la dezvoltarea tehnologiei formelor medicamentoase, elaborarea unei clasificări unice, care trebuie să corespundă stadiului actual de dezvoltare în acest domeniu, revizuirea, raţionalizarea şi perfecţionarea tuturor formelor farmaceutice, îmbunătăţirea ambalajului, studierea stabilităţii agenţilor şi condiţiilor de conservare, raţionalizarea şi mecanizarea muncii în farmacii, perfecţionarea aparaturii şi instrumentarului folosit.

M. G.

ANALIZA CANTITATIVĂ FOLOSITĂ PENTRU DETERMINAREA BISMUTULUI IN DIFERIŢI COMPUŞI ŞI AMESTECURI (**Sigol E. M.**, Aptecinoe delo, 1956, nr. 5, p. 24—27).

Se propune o metodă alcalimetrică bazată pe capacitatea bismutului de a forma cu clorurile, bromurile, sulfocianurile, oxalaţii şi tartraţii, complecşi solubili. Metoda, fiind comodă, simplă şi expeditivă, este recomandată pentru a fi introdusă pe scară largă în analiza medicamentelor.

M. G.

O METODĂ PRECISĂ PENTRU DETERMINAREA CANTITATIVĂ A PIRAMIDONULUI (**Jaworski P. M., Romaniuk F. I.**, Aptecinoe delo, 1956, nr. 5, p. 27—29).

După o scurtă privire critică asupra metodelor existente, se prezintă o metodă mai precisă, care permite determinarea preparatului şi în amestecuri colorate. Metoda se bazează pe descompunerea piramidonului în soluţii de hidroxid de potasiu 50%, punînd în libertate dimetilamina care se captează într-un acid mineral, iar excesul de acid se titrează cu alcalii. Autorii, lucrînd cu piramidon pur, cercetează

M. G.: Mariana Georgescu,
E. A.: Elena Aiteanu.

posibilitatea înlocuirii hidroxidului de potasiu cu hidroxidul de sodiu, substanță mai ieftină și mai accesibilă. Se preconizează studiul determinării piramidonului în medicamente colorate, prin folosirea metodei prezentate.

M. G.

INFLUENȚA FACTORILOR FIZICI ȘI CHIMICI ASUPRA ACȚIUNII HIPOTENSIVE A PLANTEI VINCA MINOR **(Maj. J.,** Farmacia Polska, 1956, nr 4, p. 85—87).

Rezultatele studiilor experimentale arată că extractele acide și neutre din planta *Vinca minor,* obținute prin fierbere, au activitatea hipotensivă cea mai puternică și mai îndelungată, stimulînd respirația; în timpul uscării, conținutul în principii active hipotensive nu scade, iar extractul uscat își menține activitatea timp de o lună.

M. G.

FLUORESCENȚA ȘI FOLOSIREA EI IN ANALIZA FARMACEUTICĂ **(Lisovski Z.,** Farmacia Polska, 1956, nr. 5, p. 120—123).

Articolul expune studiul teoretic al fluorescenței, proprietățile caracteristice, factorii care influențează apariția fenomenului de fluorescență și substanțele fluorescente. Se discută aplicarea fluorescenței la identificarea preparatelor galenice, prin analiza generală, și la analiza cromatografică, pentru separarea substanțelor incolore în coloană, precum și utilizarea indicatorilor de fluorescență.

In concluzie, se arată avantajele aplicării fluorescenței : sensibilitatea, simplitatea și marea reactivitate la urme de impurități.

M. G.

FOLOSIREA CROMATOGRAFIEI PE HÎRTIE LA CONTROLUL PULBERILOR **(Jakubek J., Laskova V., Slamova E.** Farmacia — Bratislava — 1956, nr. 5, p. 137—143).

Autorii aplică cromatografia pe hîrtie la identificarea aspirinei, amidopirinei, antipirinei, fenacetinei, sărurilor de chinină și codeină conținute în prafuri divizate, utilizînd, pe de o parte poziția reciprocă a petelor obținute în sisteme de solvenți apă-alcool-amoniac și, pe de altă parte, diferite metode de detecție generală (cu reactivul fericlorură-fericianură, modificat prin acidulare cu acid acetic) și metode de detecție pe grupe (cu lumină ultravioletă, p. nitrozoanilină diazotată, reactiv Dragendorf).

M. G.

ALCALOIZI DIN GRUPA VERATRINEI **(Vejdelek V. Z.,** Ceskoslovenka Farmacie, 1956, nr. 6, p. 238—250).

Articolul trece în revistă, în lumina ultimelor date din literatură, istoricul descoperirii și utilizării alcaloizilor din grupa veratrinei, metodele de izolare și de identificare, structura și chimia substanțelor izolate, precum și încercările de sinteză în această serie.

M. G.

DETERMINAREA VOLUMETRICĂ A ZINCULUI CU CIANURĂ DE FIER ȘI POTASIU ȘI INDICATOR REVERSIBIL PRIN METODA DE REDOXIABSORBȚIE **(Bajnar J., Nagy L.** Magyar Kemiai Folyoirat, 1956, nr. 7, p. 217—220).

Autorii recomandă albastru de xilen și albastru de azur ca indicator pentru titrarea zincului cu cianură de fier și potasiu. Se descrie detaliat titrarea soluției de sulfat de zinc și clorură de zinc, direct și prin retitrare.

M. G.

STUDII COMPARATIVE CU PRIVIRE LA REACȚIA BARBITURICELOR CU COBALTUL **(Lang W.,** Deutsche Apoteker Zeitung, 1956, nr. 32, p. 734—735).

In această comunicare se expune metoda întrebuințată în clinică pentru identificarea derivaților barbiturici, prin utilizarea unei soluții alcoolice de acetat de cobalt și apoi alcalinizare cu amoniac, piperidină și oxid de litiu. Studiul se efectuează, concomitent, pe hidantoină, derivați piridinici și piperidinici, sulfamide, purine și alcaloizi.

M. G.

DATE PRIVIND CHIMIA ŞI MODUL DE ACŢIUNE AL ACIDULUI TIOCTIC (**Jürgen Whitt,** Deutsche Apoteker Zeitung, 1956, nr. 44, p. 1 053—1 056)

Se face istoricul descoperirii, în 1950, prin izolarea de ficat, a unui compus cristalin cu acţiune identică protegenilor, a stabilirii formulei de structură şi proprietăţilor chimice ale acidului 6,8-tioctic. Se prezintă apoi schematic, pe baza datelor din literatură, mecanismul de acţiune şi încercările în legătură cu sinteza produsului. Se discută, în lumina reacţiilor asupra metabolismului intermediar, studiile referitoare la aplicaţiile lui în terapeutică, ca analeptic central şi în afecţiuni hepatice. Se preconizează un domeniu mai larg de aplicare, folosind esterul acidului tioctinil-tiamid pirofosforic.

M. G.

O METODĂ PENTRU DOZAREA CONŢINUTULUI ÎN SĂRURI DE AMONIU CUATERNARE. Dozarea N-metilbromurii de atropină buscopanului, decacuranului, flaxedilului, neocesolului (**Knabe I.** Deutsche Apoteker Zeitung, 1956, nr. 52, p. 1 243—1 246).

Se expune o metodă de dozare a conţinutului în săruri de amoniu cuaternare, simplă şi reproductibilă, propusă pentru a fi înscrisă în Farmacopeea Germană. Metoda se bazează pe un procedeu titrimetric, după tratarea soluţiei de analizat cu o răşină anionică. Rezultatele sînt prezentate în tabele sinoptice, cuprinzînd trei variante ale procedeului, stabilite în raport cu constituţia chimică a substanţei studiate. Substanţele sînt clasificate în trei grupe: săruri de amoniu cuaternare, fără grupare esterică (decacuran, flaxedil), săruri cu grupare esterică, care la saponificare dau o bază de alcamoniu (atropina, buscopanul) şi săruri cu grupare esterică, care la saponificare dau corpuri betainice (neocesol).

M. G.

SPLINA IZOLATĂ CA ORGANISM TEST. Dozarea substanţelor adrenolitice, în special a alcaloizilor din secara cornută (**Böller H., Kichtreiber A.,** Scientia Farmaceutica, 1956, nr. 3, p. 145—151).

Prin încercări pe animale, s-a stabilit că secţiunile de splină izolată sînt contractate de adrenalină, această contracţie fiind influenţată de adrenolitice. Secţiunile de splină de iepure au dat rezultatele cele mai satisfăcătoare. Se descrie metoda de lucru, interpretîndu-se rezultatele pentru dozarea a 0,3 tartrat de ergotamină şi 0,1 γ dietilamidă a acidului lisergic. Se preconizează metoda de dozare a antagoniştilor noradrenalinei.

În concluzie, se discută această metodă, comparativ cu cea pe cobai, arătîndu-se valoarea ei pentru studiul adrenoliticelor sintetice, spasmoliticelor musculotrope şi neurotrope, precum şi a alcaloizilor din secara cornută (conţinuţi în preparatele farmaceutice).

M. G.

CONDIŢII PENTRU FORMAREA ULEIULUI ETERIC ŞI AZULENELOR LA DISTILAREA CU VAPORI A PLANTEI MATRICARIA CHAMOMILLA (**Kaiser H., Hasenmayer G.** Scientia Farmaceutica, 1956, nr. 3, p. 155—171).

Se studiază viteza de distilare, durata, pH-ul, adausul de electroliţi şi temperatura, factori care influenţează formarea uleiului eteric şi a azulenului obţinuţi prin distilarea cu vapori a plantei *Matricaria chamomilla*. Randamentele cele mai ridicate s-au obţinut prin distilarea în prezenţa glicerinei, cu adaus de acid ascorbic. Articolul descrie detaliat metoda de dozare colorimetrică, prezentînd, în tabele şi diagrame, rezultatele studiilor cu privire la dependenţa randamentului de următorii factori: viteza şi durata distilării, pH-ul (adaus de tampon, acizi minerali, organici, agenţi reducători), adausurile de electroliţi şi temperatura.

M. G.

CU PRIVIRE LA O METODĂ SIMPLĂ DE DOZARE VOLUMETRICĂ A TEOFILINEI, SINGURĂ ŞI ÎN FORME FARMACEUTICE (**Runti C.**, Il Farmaco, Ed. pr., 1956, nr. 4, p. 218—225).

Se prezintă schematic o metodă nouă şi simplă pentru dozarea teofilinei în prezenţa teobrominei şi cafeinei şi chiar în combinaţii complexe (fiole şi comprimate cu aminofilină, teofilinat de colină, glicinat de teofilină sodică). Metoda, discutată critic şi comparativ cu metodele clasice, se bazează pe pre-

cipitarea teofilinei, în soluție metanolică, cu acetat de cupru și dozarea iodometrică a cuprului în exces.

M. G.

O METODĂ SIMPLĂ DE DOZARE A PIPERAZINEI ÎN SĂRURILE SALE (**Miele A.**, Il Farmaco, Ed. pr., 1956, nr. 4, p. 226—228).

Se descrie o metodă pentru dozarea clorhidratului, iodhidratului, sulfatului, adipatului, citratului, tartratului, benzoatului, salicilatului și gentizatului de piperazină. Metoda constă în titrarea acidimetrică a bazei pusă în libertate prin tratarea substanței de dozat cu o rășină anionică.

M. G.

REOLOGIA EMULSIILOR-ULEI ÎN APĂ. Efectul concentrației constituenților asupra consistenței emulsiilor (**Axon A.**, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1956, nr. 10, p. 762—773)

S-a utilizat un vîscozimetru rotativ, cu o viteză variabilă, pentru concentrații diferite de parafină lichidă, sulfat de lauril-sodiu, alcool cetilic și bentonită. Se comunică rezultatele experiențelor cu privire la efectul concentrației rezultate, care indică, pentru o serie largă de concentrații, prezența unui curent plastic tixotrop la emulsiile autoclavate conținînd 1—3% bentonită, precum și o subțiere tixotropică proporțională.

M. G.

O NOTĂ ASUPRA ZEINEI CA DRAGEFIANT DE TIP FILM PENTRU COMPRIMATE (**Winters P. E., Deardorf L. D.**, Journal American Pharmaceutical Association Sci. Ed., 1956, nr. 2, p. 125).

Se prezintă un referat preliminar cu privire la dragefierea comprimatelor cu un film subțire de zeină (proteină extrasă din glutenul de porumb). Se descrie procedeul folosit la dragefierea tabletelor de aspirină, lactoză-amidon, fenobarbital și, în general, a tuturor tabletelor din comerț, ștanțate și nedragefiate.

Testele preliminare au scos în evidență calitățile remarcabile ale zeinei, tabletele dragefiate prin acest procedeu prezentînd rezistență mai mare la abraziune, umiditate și temperaturi ridicate, un timp de dezintegrare scăzut, mascarea gustului și mirosului dezagreabil.

M. G.

MĂSURAREA CONSISTENȚEI — INDICAȚII ASUPRA PROPRIETĂȚII REOLOGICE A UNGUENTELOR (**Havemayer W. R.**, Journal American Pharmaceutical Association, Sci. Ed., 1956, nr. 2, p. 121—124).

Se proiectează un aparat și o metodă pentru determinarea consistenței unui unguent prin înscriere grafică. Se reproduce presiunea aplicată și întinderea pe care o suferă unguentele la folosire, efectuîndu-se și un control al temperaturii și măsurîndu-se timpul printr-un mecanism automat. S-au testat și controlat șase unguente, analizele statistice indicînd că nu există deosebiri însemnate în funcție de vechime, între datele obținute la același unguent. În schimb, există diferențe între cele șase unguente (de apă de roze, de lanolină anhidră, de vaselină albă, bază hidrofilă, unguent de precipitat galben de mercur și de oxid de zinc, prevăzute în Farmacopeea Americană).

Aparatul și metoda expuse ușurează studiul cu privire la efectele asupra consistenței determinate de modificarea temperaturii și formulei.

M. G.

ANALIZA FENOBARBITALULUI PRIN TITRARE POTENȚIOMETRICĂ ARGENTIMETRICĂ (**Bodin I. J.**, Journal of American Pharmaceutical Association, Sci. Ed., 1956, nr. 3, p. 185—187).

Se determină fenobarbitalul și sarea de sodiu a acestuia, în elixiruri, soluții parenterale, capsule și tablete, cu ajutorul unei metode potențiometrice. Această metodă se bazează pe reacția cantitativă a unui mol de ion de argint cu un mol de barbiturat, cu formarea unei sări puțin disociate, care este solubilă în soluție de carbonat de sodiu. La punctul final, excesul de ion de argint precipită carbonatul de argint, astfel că potențialul în acest moment este acela al unei soluții satu-

rate de carbonat de argint, în prezență de exces de ion carbonat.

Metoda descrisă de autor elimină nesiguranța în ceea ce privește determinarea potențialului la punctul final, utilizînd o soluție martor pentru fiecare probă.

Se discută efectul excipienților și substanțelor adjuvante și se prezintă un procedeu pentru îndepărtarea stearaților din tablete.

M. G.

MICRODETERMINAREA HALOGENILOR ÎN SPECIALITĂȚILE FARMACEUTICE **(Simon S.**, Journal de Pharmacie de Belgique, 1955, nr. 9—10, p. 292).

După o scurtă punere în discuție a diverselor metode folosite pentru arderea substanțelor organice și, apoi, pentru dozarea halogenilor, autorul consideră că următoarele procedee ar fi cele mai indicate: arderea substanțelor organice în bombe de diferite tipuri, dozarea potențiometrică a clorului și dozarea iodometrică a bromului și iodului.

Urmează o serie de date experimentale, care conduc pe autor la concluzia că metodele menționate sînt comode, rapide și specifice, ele putîndu-se aplica la dozarea produselor farmaceutice care conțin orice amestec de halogeni.

E. A.

DESPRE DETERMINAREA CHIMCĂ A HORMONILOR STEROIZI ÎN PREPARATELE FARMACEUTICE **(Söderström K.**, Journal de Pharmacie de Belgique, 1955, nr. 11—12, p. 379).

Se arată rezultatele obținute în analiza preparatelor farmaceutice cu bază de hormoni steroizi (estradiol, estronă, etinilestradiol, testosteron, metilandrostenediol, progesteron, corticosteroizi), ca și a unor estrogeni de sinteză (stilbestrol, hexestrol), discutîndu-se totodată valoarea metodelor descrise în literatură.

În încheiere, autorul precizează că nu a efectuat decît analiza preparatelor care conțin un singur principiu activ, urmînd ca pe viitor să găsească metode de separare aplicabile în analiza preparatelor care conțin mai mulți hormoni.

E. A.

UTILIZAREA CROMATOGRAFIEI ȘI A ELECTROFOREZEI ÎN STUDIUL MEDICAMENTELOR DE ORIGINE VEGETALĂ **(Paris R.**, Journal de Pharmacie de Belgique, 1956, nr. 1—2, p. 9).

Subliniind interesul pe care îl prezintă cromatografia și electroforeza pe hîrtie pentru studiul medicamentelor de origine vegetală, autorul expune principiile acestor metode și dă cîteva precizări de ordin tehnic. În continuare, el expune rezultatele obținute în analiza diferitelor categorii de medicamente vegetale (derivați antracenici, alcaloizi, heteroizi cardiotonici, taninuri etc.), ajungînd la concluzia că, în anumite cazuri, metodele amintite sînt singurele procedee de control care pot fi aplicate.

E. A.

ANALIZA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ A SULFAMIDELOR PRIN CROMATOGRAFIA ȘI ELECTROFOREZA PE HÎRTIE **(Espen J.**, Journal de Pharmacie de Belgique, 1956, nr. 1—2, p. 45).

Se prezintă o serie de date experimentale privind analiza unor amestecuri de sulfamide. Pentru analiza calitativă, autorul a folosit, atît cromatografia, cît și electroforeza pe hîrtie, arătînd că, prin combinarea acestor metode, este posibilă identificarea unui amestec de 13 sulfamide. Pentru analiza cantitativă (numai cromatografică), se prevede executarea ei prin eluare și densitometrie.

Rezultatele experimentale sînt însoțite de numeroase date tehnice privind asigurarea celor mai bune condiții de determinare.

E. A.

ÎNCERCĂRI DE FOLOSIRE A SPECTROFOTOMETRIEI INFRAROȘII ÎN ANALIZA MEDICAMENTELOR **(Domange L, Salvesen B.**, Journal de Pharmacie de Belgique, 1956, nr. 3—4, p. 206).

Autorii consideră că spectrofotometria infraroșie în zona spectrală între 2 și 16 μ permite deseori dozarea rapidă și comodă a compușilor organici solubili în sulfură de carbon, tetraclorură de carbon sau cloroform.

Se prezintă, în rezumat, metoda de lucru şi rezultatele obţinute de autori în dozarea papaverinei şi dihidronei din fiole şi supozitoare, arătîndu-se că aceşti doi alcaloizi nu pot fi uşor dozaţi, unul în prezenţa celuilalt, printr-o altă metodă.

E. A.

COMPORTAREA ALCALOIZILOR OPIULUI FAŢĂ DE RĂŞINILE SCHIMBĂTOARE DE IONI **(Mariani A., Vicari C.,** Journal de Pharmacie de Belgique, 1956, nr. 5—6, p. 233).

Se studiază comportarea morfinei faţă de cîteva răşini schimbătoare de ioni şi se propune o metodă de purificare pentru extractele brute de opiu. Cu ajutorul unei răşini uşor acide, morfina este fixată şi apoi recuperată într-o formă de mare puritate, prin eluţie cu acid acetic.

Metoda propusă de autori poate să fie aplicată la determinarea morfinei în opiu.

E. A.

ÎNCERCĂRI PRELIMINARE PENTRU SEPARAREA BARBITURICELOR CU AJUTORUL IONOFOREZEI **(Caló A., Mariani A., Mariani-Marelli O.** Journal de Pharmacie de Belgique, 1956, nr. 5—6, p. 253).

Autorii încearcă să aplice ionoforeza la separarea barbituricelor, deosebit de importantă pentru controlul specialităţilor farmaceutice care conţin amestecuri de diverşi derivaţi ai acestor substanţe.

Cele mai bune rezultate au fost obţinute de autori la pH 9, cu tamponul triacid al lui Britton şi cu tensiuni de 6—7 V/cm, pentru o durată de 12—14 ore.

Aşa cum a reieşit din experienţele executate pînă în prezent, comportarea barbituricelor la ionoforeză nu este influenţată decît prin introducerea grupelor substituente de tipul ciclohexenil şi cicloheptenil, singurele care fac posibilă separarea în raport cu alţi barbiturici, a diferitelor grupe substituente.

E. A.

DESPRE DETERMINAREA CANTITATIVĂ A DIHIDROPROPILTEOFILINEI ÎN PREPARATELE FARMACEUTICE **(Söderström K.,** Journal de Pharmacie de Belgique, 1956, nr. 5—6, p. 258).

Autorul prezintă datele experimentărilor întreprinse pentru dozarea dihidropropilteofilinei în preparatele farmaceutice, cu ajutorul unei metode colorimetrice cu acid fosfomolibdic şi al unei metode spectrofotometrice. Compararea rezultatelor obţinute arată o foarte bună concordanţă între cele două metode.

Se precizează că cercetările au fost efectuate asupra preparatelor care conţin numai dihidropropilteofilină ca substanţă activă.

E. A.

STUDIUL ANALITIC AL FENILBUTAZONEI **(Breugelmans G. J., Braun J.,** Journal de Pharmacie de Belgique, 1956, nr. 7—8, p. 309).

In prima parte a lucrării lor, autorii descriu reacţiile de identificare ale fenilbutazonei şi ale sării sale sodice, constantele fizico-chimice, reacţiile de puritate, ca şi metodele de dozare volumetrice şi cele spectrofotometrice în ultraviolet.

In partea a doua, sînt descrise metodele de dozare ale fenilbutazonei în combinaţie cu una din următoarele substanţe: antipirină, piramidon, fenacetină, novalgină, aspirină, atofan, cafeină şi medomină. De asemenea, sînt descrise metodele de dozare ale amestecului care conţine (sub formă de supozitoare): fenilbutazonă, piramidon, medomină şi codeină fosforică.

E. A.

ÎN LEGĂTURA CU ADSORBŢIA VITAMINEI B_{12} DE CĂTRE TALC **(Dony J., Conter J.,** Journal de Pharmacie de Belgique, 1956, nr. 7—8, p. 330).

Autorii îşi propun să stabilească dacă vitamina B_{12} este cu adevărat adsorbită de talc şi dacă această adsorbţie este ireversibilă.

Din experimentările întreprinse reiese că:

1. vitamina B_{12} este efectiv adsorbită de talc;

2. ea poate fi eluată cu apă, în anumite condiţii, lent şi progresiv;

3. vitamina B_{12} este eluată rapid în sucul gastric, la 37°, grație pepsinei prezentă în acest mediu.

În concluzie, autorii sînt de părere că amestecul, în anumite proporții, de vitamina B_{12} cu talc nu constituie o incompatibilitate farmaceutică.

E. A.

CONSIDERAȚII ANALITICE ASUPRA TEOFILINEI ȘI DERIVAȚILOR EI (**Bosly J.**, Journal de Pharmacie de Belgique, 1956, nr. 9—10, p. 386).

În introducere, se descriu pe scurt determinarea formulei de structură a teofilinei și diferitele metode de sintetizare a acestei substanțe.

Se trec în revistă, de asemenea, principalii adjuvanți de solubilizare ai teofilinei, ca și derivații acestei baze purinice, care prezintă un mare interes terapeutic.

În continuare, autorul expune rezultatele unui vast studiu analitic, calitativ și cantitativ, întreprins asupra teofilinei, acidului teofilin-7-acetic și a dihidroxipropilteofilinei.

Este interesant de semnalat că, în afara unui studiu critic al metodelor existente, autorul propune metode proprii, care privesc atît substanțele ca atare, cît și diferite amestecuri conținînd substanțele respective.

E. A.

RECTIFICARE

La articolul „Date în legătură cu prepararea, sub formă de pulberi, a unor medii de cultură microbiană“ publicat în Farmacia nr. 2, pag. 126, se va completa bibliografia astfel :

KOZLOV J. A. — Mediile nutritive în microbiologia medicală. Institutul de studii romîno-sovietic, București, 1953.

I. P. 2, c. 1051

Kövyvkr ПЛАХОНА

E 2159
REFERALVA
R
KAT
Institut de Documentare Tehnică
BUCUREȘTI
ОБМЕН - CSERE
VÝMĚNA - WYMIANA
TAUSCH - CECHA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII ȘTIINȚELOR MEDICALE DIN R.P.R.

4

iulie — august 1957

EDITURA MEDICALĂ — STR. ARISTIDE BRIAND, 7
BUCUREȘTI

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil: conf. E. PUŞCARU
Redactor responsabil adj: farm. ELENA AITEANU
Secretar de redacție: farm. GRAZIELLA BAICU

MEMBRI

Col. farm. dr. C. APREOTESEI, farm. E. BUNEA, prof. V. CIOCANELEA (Cluj), farm. dr. GR. CONSTANTINESCU, farm. M. DUICULESCU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timişoara), farm. dr. C. ICHIM (Iaşi), prof. N. IOANID, prof P. IONESCU-STOIAN, prof. I. MANTA (Cluj), prof. C. MAIOROVICI (Cluj), prof. I. MARTONFI (Tg. Mureş), farm. N. MAXIMESCU, prof. GH. NICULESCU, farm. dr. N. POPOVICI, farm. G. RACZ (Tg. Mureş), farm. D. TUDORAN, farm. I. VOICULESCU (Timişoara).

EDITURA MEDICALĂ
Str. Aristide Briand nr. 7
Telefoane: 3.61.06 — 6.48.89 — 3.15.89
Bucureşti

XI. 1.
Könyvtár
TULAJDONA

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂŢII ŞTIINŢELOR MEDICALE

Redacţia: Bucureşti, Str. Progresului nr. 8 — Telef. 4.10.82

ANUL V IULIE **4** AUGUST 1957

S U M A R

Pag.

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Prof. N. IOANID, conf. GH. BORŞ, farm. dr. I. POPA — Contribuţii de ordin chimico-judiciar asupra cloropicrinei 295

Prof. L. MARTÓNFI, farm. L. FÜLÖP, farm. LIDIA SARUDI, Tg. Mureş — O metodă nouă şi simplă pentru dozarea titrimetrică a sulfului elementar. 299

Prof. E. POPPER, farm. N. ARITON, R. CRĂCIUNEANU, Cluj — Aplicarea metodei de dozare a plumbului prin intermediul mercaptanilor la analiza formelor farmaceutice oficinale 304

Farm. dr. N. STANCIU, farm. dr. CONSTANŢA ISBĂŞESCU — Contribuţii la studiul soluţiilor extractive 309

Ing. S. SOFONEA, farm. V. CALCANDI, farm. JOSEFINA CIROPOL, MARIA RETEZEANU — Contribuţii la dinamica acumulării glicozidelor cardiotonice în frunzele de *Digitalis purpurea* L. 314

Farm. O. BOJOR — Consideraţii asupra răspîndirii şi valorificării plantelor medicinale din masivul Retezat 323

Dr. V. MUREŞAN, dr. M. SIMIONOVICI, farm. A. BOTEZ, chimist SANDA TĂUTU — Cercetări experimentale farmacodinamice asupra unor preparate din rădăcina de licviriţie 333

TEHNICĂ. RAŢIONALIZAREA MUNCII

Conf. E. PUŞCARU, farm. PAULINA GRINŢESCU — Norme de prelevare a probelor pentru analiză şi importanţa lor. 341

Farm. dr. A. H. OPARI, studentă GEORGETA CHIŢOIU — Reacţii fizicochimice care au loc la prepararea unor medicamente lichide. . . . 344

Farm Z. FÎRŞIROTU — Substanţe incompatibile într-un medicament lichid. 350

Farm. L. SCHREIBER, farm. C. KÖVER, Arad — Formule de calcul utile farmacistului practician 353

PROBLEME ÎN DISCUŢIE

Farm. M. SINTESCU — Despre unele probleme actuale ale profesiunii farmaceutice 357

ISTORIA FARMACIEI. FARMACOPEEA

Farm. T. WECHSLER, farm. dr. C. ICHIM, GH. BĂILEANU, Iaşi — Scurtă privire istorică asupra farmaciei Casei Sf. Spiridon din Iaşi. . . . 362

Prof. P. IONESCU STOIAN, farm. dr. N. STANCIU — Observaţii cu privire la preparatele farmaceutice oficinale din F. R. VII. 366

MEDICAMENTELE NOASTRE

Farm. dr. I. POLOVRĂGEANU, ing. E. ISTRIC, farm. RUJA GHERGHINOV — Produse noi de contrast, derivaţi ai acidului benzoic — Iodorenul 375

RECENZII. REFERATE. NOTE

Contribuţii de ordin chimico-judiciar asupra cloropicrinei

Prof. **N. Ioanid**, conf. **Gh. Borş**, farm. dr. **I. Popa**

Lucrare efectuată în Laboratorul de toxicologie al Facultăţii de farmacie din Bucureşti

Cloropicrina ($CCl_3.NO_2$), triclornitrometanul sau nitrocloroformul, cunoscută şi sub denumirea de klop sau aquinită, a fost descoperită de Stenhouse (7). Această substanţă a fost întrebuinţată ca gaz lacrimogen în războiul din 1914—1918, iar în timp de pace este folosită drept insecticid, anticriptogamic (2) şi deratizant (6).

A. V. Stepanov (8) indică folosirea cloropicrinei pentru determinarea prezenţei acidului cianhidric în Zyklon C, utilizare bazată pe acţiunea iritantă pe care o are, chiar în concentraţii extrem de mici (0,0006 mg la litrul de aer), faţă de mucoasa oculară.

Cloropicrina este un lichd incolor, dens (1,65—1,66), cu miros caracteristic ; la temperatura ordinară emite vapori foarte iritanţi, în special pentru mucoasa palpebrală şi căile respiratoare.

Este antrenabilă cu vaporii de apă, fără să se descompună ; este uşor solubilă în alcool.

Otrăvirile cu cloropicrină sînt rare, cele accidentale datorindu-se în primul rînd întrebuinţării acestei substanţe ca dezinsectizant, deratizant etc. Lazarev (6) citează cazul de intoxicaţie cronică, prin inhalare de vapori de cloropicrină şi anume cazul unor feroviari care au călătorit într-un vagon insuficient degazat după dezinsectizarea cerealelor pe care le transportase. Victimele s-au restabilt după 2 luni de tratament.

După N. V. Lazarev (6), cloropicrina în concentraţii de 0,002—0,0025 mg/l de aer provoacă la om lăcrimare, iar 0,1—0,43 mg/l nu pot fi suportate de acesta mai mult de 1 minut.

După Fabre (4), acţiunea toxică pentru om este absolut caracteristică ; astfel, „victima simte iritaţia violentă a conjunctivei în mai puţin de 1 minut de menţinere într-o atmosferă conţinînd 10 mg la 1 m^3 de aer. Într-o atmosefră care conţine 20—30 mg cloropicrină la 1 m^3 de aer, victima devine repede inaptă oricărei acţiuni ; o concentraţie de 0,10 g la 1 m^3 face atmosfera intolerabilă, iar 2 g la 1 m^3 aer provoacă moartea unui adult în timp de 1 minut".

În literatura de specialitate consultată nu am găsit nici o indicaţie asupra toxicităţii produsului introdus pe cale gastro-intestinală şi nici nu am întîlnit citat vreun gaz de otrăvire (accident sau sinucidere) prin ingerare de cloropicrină.

Aceste motive ne determină să publicăm cazul de faţă, în care este vorba de o otrăvire prin ingerare de cloropicrină.

Tînărul V. D., în etate de 16 ani, ingerează o cantitate de cloropicrină, substanță pe care tatăl său o întrebuința la stîrpirea șoarecilor de cîmp.

La scurt timp de la ingestia toxicului, victima prezintă vărsături abundente, cu puternice dureri abdominale ; i se dă să bea lapte, dar, cu toate îngrijirile acordate, el sucombă după 1 oră.

La autopsia efectuată se constată : „buzele, limba și vălul palatin cauterizate și colorate în alb ; o ușoară congestie a meningelui și creierului, faringele și esofagul cu numeroase descuamații epiteliale și cu pierderi de substanță ; plămînii puternic congestionați și colorați în albastru ; stomacul conținînd o cantitate apreciabilă de lichid cu miros pătrunzător, care irită ochii și mucoasa nazală și în care plutesc epitelii ale mucoasei stomacale precum și mici firișoare de sînge coagulat ; mucoasa stomacală, macerată pe toată suprafața organului, detașîndu-se foarte ușor prin apăsare cu degetul ; mucoasa intestinului subțire, pală, detașîndu-se ușor ca și cea gastrică și conținînd mult mucus și striații de sînge ; rinichii măriți ca volum, puternic congestionați, iar sîngele colorat în ciocolatiu ; în restul organelor, nimic de semnalat".

Izolarea cloropicrinei din organe s-a făcut prin două procedee :

1. antrenarea cu vapori de apă ;

2. extragerea cu alcool etilic și, apoi, antrenarea cu vapori de apă.

1. *Antrenarea cu vapori de apă :* organelor fin divizate li s-a adăugat o soluție concentrată de clorură de sodiu, fiind apoi supuse antrenării cu un curent puternic de vapori de apă. Clorura de sodiu micșorează solubilitatea cloropicrinei în apă și ajută la antrenare, care, altfel, este de lungă durată.

2. *Extragerea cu alcool etilic și, apoi, antrenarea cu vapori de apă :* organele mărunt tocate au fost introduse într-un balon bine închis, unde au fost supuse, pe baia de apă la 35—40°, timp de 4—5 ore, macerației cu alcool etilic concentrat. După filtrare și presare, maceratele au fost supuse antrenării cu vapori de apă pentru a izola cloropicrina în stare cît mai pură.

După îndepărtarea alcoolului, cloropicrina a fost identificată pe o porțiune din antrenatul obținut. Identificarea s-a făcut cu ajutorul următoarelor elemente : punct de fierbere (109—113°), miros caracteristic înțepător și acțiune lacrimogenă, ca și prin folosirea hîrtiei indicatoare cu dimetilanilină (preparată extemporaneu) care, în prezența vaporilor de cloropicrină, se colorează în galben-maroniu (3).

Dozarea cloropicrinei s-a efectuat după metoda Aksenov (1). Aceasta se bazează pe reacția care are loc la cald între sulfitul de sodiu în soluție hidro-alcoolică (10 g sulfit de sodiu în 250 g apă și 250 g alcool de 95°) și cloropicrină, cu formare de clorură de sodiu, sarea de sodiu a acidului nitrometandisulfonic și sulfat acid de sodiu :

$$NO_2CCl_3 + 3\ Na_2SO_3 + H_2O = NO_2CH(SO_3)_2 + NaCl + NaHSO_4$$

După îndepărtarea alcoolului, reducere de volum și acidulare cu acid azotic și apoi adăugarea unui exces de azotat de argint, balonul se încălzește pentru îndepărtarea vaporilor nitroși și sulfuroși. Excesul de azotat

de argint se titrează cu o soluţie de sulfocianură de amoniu, în prezenţa alaunului feric, ca indicator.

1 ml sol. 0,1n $AgNO_3$ = 0,005 447 g NO_2CCl_3

Rezultatele obţinute sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

Organe sau umori	Cantităţi luate în lucru (în g)	Cloropicrină găsită (în g)		
		Antrenare cu vapori (Dozare volumetrică)	Extracţie cu alcool (Dozare volumetrică)	Dozare colorimetrică
stomac	100	1,029 5	1,000 2	0,955 9
conţinut stomacal	100	3,290 5	3,122 0	3,092 0
plămîni	100	0,000 9	0,000 2	—
splină	100	—	—	—
rinichi	100	0,039 0	0,030 0	0,037 5
ficat	100	0,002 1	0,001 8	0,001 9
sînge	100	0,000 3	—	—
intestine şi conţinut	100	0,001 9	0,00 10	0,001 8
creier	100	—	—	—
		4,364 2	4,155 2	4,089 1

Fujiwara (5) indică o reacţie comună derivaţiilor de forma-CX_3 (în care X = halogen) ; ea constă din încălzirea pe baie de apă a compusului halogenat cu cîţiva mililitri de soluţie apoasă de hidroxid de sodiu 50% şi 2—3 ml de piridină, în care caz se obţine o coloraţie roşie-violacee, solubilă în piridină. Reacţia aceasta poate servi şi la dozarea colorimetrică.

Tabelul II

Cantitatea de cloropicrină luată în lucru (în g)	Cloropicrină găsită (în g)			
	Colorimetric	în %	Volumetric	în %
0,009 40	—	—	0,009 26	98,51
0,012 56	—	—	0,012 52	99,84
0,001 359	0,001 325	97,49	—	—
0,002 718	0,002 660	97,13	—	—
0,015 67	—	—	0,015 52	99,04
0,006 775	0,006 715	97,54	—	—
0,019 60	—	—	0,019 10	97,45
0,004 077	0,003 925	96 51	—	—
0,013 550	0,013 340	98,38	—	—
0,027 100	0,026 095	96,29	—	—
0,039 20	—	—	0,039 20	100,00
0,058 80	—	—	0,058 3	99,15

Cloropicrina dă și ea această reacție, piridina colorîndu-se în roșu-coral; cum colorația este stabilă și intensitatea proporțională cu concentrația, am încercat dozarea colorimetrică a cloropicrinei pe această cale.

Rezultatele obținute se găsesc de asemenea trecute în tabelul I.

Pentru a verifica metoda de dozare colorimetrică, ne-am folosit de o soluție titrată de cloropicrină (0,135 9 g cloropicrină la 1 000 ml apă), iar pentru dozarea volumetrică, de o soluție alcoolică de cloropicrină (cu un conținut de 0,003 135 g la 1 ml), procedînd apoi ca mai sus.

Rezultatele obținute sînt notate în tabelul II.

Din cauza cantităților mici de organe recoltate pentru examenul toxicologic, nu s-a putut studia acțiunea putrefacției asupra cloropicrinei.

Concluzii

Din cele expuse mai sus se pot trage următoarele concluzii:

Otrăvirile prin ingestie de cloropicrină sînt extrem de rare și moartea survine la scurt interval de timp de la ingestie (în cazul nostru 1 oră).

La examenul macroscopic, organele cele mai lezate sînt: faringele și esofagul. Stomacul și intestinele prezintă numeroase descuamații epiteliale, datorită acțiunii caustice a toxicului. Plămînii și rinichii sînt puternic congestionați, iar sîngele este colorat în ciocolatiu.

Metoda de izolare a cloropicrinei din organe prin antrenare cu vapori de apă dă rezultate mai bune decît aceea de extracție cu alcool.

În intoxicația acută cu cloropicrină se constată lipsa totală a toxicului în creier și splină. Cantitatea cea mai mare de toxic se regăsește, în afară de conținutul stomacal și stomac, în ordine descrescîndă, în următoarele organe: rinichi, ficat, intestine și conținut, sînge și plămîni.

Dozarea cloropicrinei pe cale colorimetrică, folosind reacția Fujiwara, dă rezultate inferioare celor obținute pe cale volumetrică, ele fiind totuși comparabile.

BIBLIOGRAFIE

1. AKSENOV I. — Metodika toksikologhi boevise otravlia juscik vescestv. Moscova, 1931, p. 95.
2. BERTRAND G. — *Chim. Ind.*, 1937, nr. 5, p. 419.
3. DECKERT W. — *Z. anal. Chem.*, 1938, vol. 113, p. 183.
4. FABRE R. — Leçons de toxicologie, Editura Hermann, Paris, 1943, fasc. IV, p. 133.
5. FUJIWARA H. — Setzunsber und abhand., Rostock, 1914, p. 23.
6. LAZAREV N. V. — Substanțe chimice nocive în industrie, Editura tehnică, București, 1954, vol. I, p. 452.
7. STENHOUSE J. — *Ann.*, 1848, vol. 66, p. 241.
8. STEPANOV A. V. — Chimia judiciară, Editura de stat, București, ed. IV, 1954, p. 54

РЕЗЮМЕ

НОВЫЕ СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О ХЛОРПИКРИНЕ

Н. Иоанид, Г. Борш, И. Попа

Авторы описывают в этой статье редкий случай отравления хлорпикрином. Обсудив этот случай с судебно-медицинской точки зрения, они излагают два метода, которые они применяли для выделения хлорпикрина из органов (обработка водяными парами и вытяжка этиловым спиртом с последующей обработкой водяными парами), а также методы количественного определения этого токсического препарата.

Полученные результаты приведены в двух таблицах этой статьи.

RÉSUMÉ

CONTRIBUTION D'ORDRE CHIMICO-LÉGAL SUR LA CHLORO-PICRINE

N. Ioanid, Gh. Borş, I. Popa

On présente dans ce travail un cas rare d'empoisonnement par la chloro-picrine. Après les constatations d'ordre médico-légal sont décrits les deux procédés utilisés afin d'isoler la chloro-picrine des viscères (entraînement par des vapeurs d'eau, extraction à l'aide d'alcool éthylique et entraînement de nouveau avec des vapeurs d'eau) ainsi que les méthodes de dosage de ce toxique.

Les résultats obtenus sont rendus dans les deux tableaux de l'article.

SUMMARY

CHEMICAL AND FORENSIC CONTRIBUTIONS ON CHLOROPICRIN

N. Ioanid, Gh. Borş, I. Popa

In the present paper, the authors report a rare case of chloropicrin poisoning. After stating the medico-legal aspects of the case, they describe the two procedures used for the isolation of chloropicrin from organs (extraction with water-vapours followed by extraction with ethylic alcohol and again by extraction with water-vapours) as well as the methods for quantitative determination of this toxic substance.

The results obtained are presented in the two tables contained in the paper.

ZUSAMMENFASSUNG

BEITRÄGE CHEIMISCH-FORENSISCHER NATUR ÜBER CHLOR—PIKRIN

N. Ioanid, Gh. Borş, I. Popa

In vorliegender Arbeit berichten die Autoren über einen seltenen Fall von Chlor-pikrinvergiftung. Auf einige chemisch-forensische Feststellungen folgt eine Beschreibung der für die Absonderung des Chlor-pikrins aus den einzelnen Organen gebrauchten zwei Verfahren (Entzug durch Wasserdämpfe oder Extraktion durch Äthylalkohol und Abscheidung durch Wasserdämpfe) sowie der quantitativen Bestimmungsmethoden dieses Giftstoffes.

Die erzielten Ergebnisse werden in zwei im Artikel befindlichen Tabellen angegeben.

O metodă nouă şi simplă pentru dozarea titrimetrică a sulfului elementar

Prof. **L. Martónfi**, farm. **L. Fülöp**, farm. **Lidia Sarudi**

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie farmaceutică al Facultăţii de farmacie din Tîrgu-Mureş

În alegerea metodelor de analiză pentru controlul medicamentelor, trebuie să se dea preferinţă acelor formule, nu prea complicate, cu care se obţin rezultate exacte şi care se pot executa în orice farmacie, cu reactivi şi aparatură simplă.

Ţinînd seama de aceste principii, am studiat o nouă metodă titrimetrică pentru dozarea sulfului elementar, luînd ca bază de comparare metodele titrimetrice adoptate de Farmacopeea U.R.S.S. VIII şi de Farmacopeea ungară V.

Farmacopeea U.R.S.S. VIII prevede metoda iodometrică Bolotnikov-Gurov, adaptată de I. L. Maizelis pentru dozarea sulfului în preparatele farmaceutice.

După această metodă, sulful se fierbe cu un exces de soluţie de sulfit de sodiu, cînd se transformă în tiosulfat de sodiu:

$$S + Na_2SO_3 = Na_2S_2O_3$$

Excesul de sulfit rămas în soluţie se inactivează cu formaldehidă, sub formă de formaldehidbisulfit de sodiu:

$$Na_2SO_3 + H_2O \rightleftharpoons NaHSO_3 + NaOH$$

$$NaHSO_3 + HCHO + H_2O = CH_2(OH)SO_2ONa.H_2O$$

Hidroxidul de sodiu rezultat prin hidroliza sulfitului de sodiu se neutralizează cu acid acetic, iar tiosulfatul de sodiu se titrează cu o soluţie de iod.

După Farmacopeea ungară V (metoda E. Schulek), sulful se fierbe cu o soluţie hidro-alcoolică de cianură de potasiu în exces, dizolvîndu-l sub forma de sulfocianură de potasiu:

$$S + KCN = KSCN$$

Pentru îndepărtarea excesului de cianură de potasiu, se adaugă soluţiei acid boric şi se fierbe cîteva minute, iar după răcire se acidulează cu acid clorhidric şi se tratează cu apă de brom. Acidul sulfocianhidric rezultat reacţionează cu bromul:

$$HSCN + 4\ Br_2 + 4\ H_2O = CNBr + 7\ HBr + H_2SO_4$$

Excesul de brom se precipită cu o soluţie de fenol, formînd tribromfenol, iar cianura de brom rămasă în soluţie acidă se tratează cu iodură de potasiu:

$$CNBr + 2\ HI = I_2 + HBr + HCN$$

Prin această reacţie se pune în libertate iod, care se titrează cu o soluţie de tiosulfat de sodiu.

În legătură cu aceste metode avem de făcut următoarele observaţii:

a) În metoda prevăzută de Farmacopeea U.R.S.S. VIII, transformarea cantitativă a sulfului în tiosulfat de sodiu este greoaie şi necesită un timp mai îndelungat. În general, cele 2 ore de fierbere indicate nu sînt suficiente, ele trebuind majorate la cel puţin $2^1/_2$—3 ore. Întrucît în timpul fierberii mici particule de sulf aderă pe pereţii balonului, se poate presupune şi o pierdere de substanţă şi deci o diminuare a valorii rezultatului final scontat.

b) După metoda F.U.V., îndepărtarea incompletă a excesului de cianură poate să dea valori mai ridicate decît cele teoretice; în rest, prin acest procedeu se obţin rezultate mulţumitoare.

c) Atît metoda preconizată de Farmacopeea U.R.S.S., cît şi aceea prevăzută în F.U., necesită mult timp şi, cu toate că ele sînt destul de simple, totuşi impun o oarecare experienţă în munca de laborator.

La elaborarea metodei preconizate de noi şi care este mult mai simplă, am pornit de la ideea de a măsura cantitatea de hidroxid de potasiu consumată de sulful oxidat la acid sulfuric. Deoarece, însă, oxidarea sulfului elementar la acid sulfuric este cam greoaie, în timp ce sulfurile alcaline sînt uşor oxidabile în mediul alcalin, noi am ales această ultimă metodă, procedînd după următoarea schemă:

S-a dizolvat sulful într-o soluţie alcoolică de hidroxid de potasiu, alcoolul a fost eliminat din soluţie prin fierbere, iar reziduul de polisulfură de potasiu şi tiosulfatul de potasiu au fost oxidate cu apă oxigenată 30%:

$$12\ S + 6\ KOH = 2\ K_2S_5 + K_2S_2O_3 + 3\ H_2O$$

$$2\ K_2S_5 + 32\ H_2O_2 + 16\ KOH = 10\ K_2SO_4 + 40\ H_2O$$

$$K_2S_2O_3 + 4\ H_2O_2 + 2\ KOH = 2\ K_2SO_4 + 5\ H_2O$$

Totalizînd, ecuaţia devine:

$$12\ S + 24\ KOH + 36\ H_2O_2 = 12\ K_2SO_4 + 48\ H_2O$$

adică:

$$S + 2\ KOH + 3\ H_2O_2 = K_2SO_4 + 4\ H_2O$$

Din ultima ecuaţie reiese că, luînd ca bază consumul de hidroxid de potasiu, echivalentul sulfului va fi egal cu jumătatea greutăţii atomice a acestuia. Dacă dizolvarea sulfului se face într-o cantitate cunoscută de hidroxid de potasiu în exces, sulful se poate doza prin titrarea excesului.

Descrierea metodei

Se cîntăresc exact 0,2 g sulf — în prealabil uscat pe acid sulfuric — într-un păhărel cu diametrul şi înălţimea de circa 15 mm. Păhărelul cu sulf se introduce într-un balon de 400 ml, se adaugă 40 ml soluţie alcoolică 0,5 n de hidroxid de potasiu şi 10 ml apă. Balonul se aşază înclinat într-un unghi de 45° pe o baie de apă şi se evaporă alcoolul prin uşoară fierbere. La soluţia galbenă rămasă se adaugă 40 ml apă, în gîtul balonului se introduce o pîlnie mică, se aşază balonul pe o pînză cu azbest şi se fierbe conţinutul încă 10 minute. La soluţia încă fierbinte se adaugă 4 ml apă oxigenată 30% şi se agită uşor, pînă la decolorare şi clarificare completă. După răcire, pîlnia se spală în balon, se adaugă 2 picături de soluţie de metil oranj şi se titrează conţinutul balonului cu o soluţie de acid clorhidric 0,5 n. Paralel, se lucrează şi cu o probă-martor, fără sulf; diferenţa dintre cele două titrări ne dă cantitatea de hidroxid de potasiu consumat de sulf.

1 ml 0,5 n KOH = 0,008 g sulf.

Dozarea se poate efectua în 30—40 de minute. Metoda se poate aplica, atît pentru dozarea sulfului precipitat, cît şi pentru sulful depurat.

Primele dozări le-am executat cu sulf precipitat procurat din comerţ şi am găsit un conţinut de 99,3—99,6%.

Pentru determinările următoare, am folosit sulf reprecipitat, preparat de noi din soluţie de polisulfură de calciu, prin precipitare cu acid clorhidric.

Rezultatele dozării efectuate cu acest sulf sînt notate în tabelul I.

Tabelul I

Nr. crt.	Cantitatea cîntărită	Cantitatea găsită	Cantitatea găsită (în %)	Toleranță (în %)
1	0,1960	0,1960	100,00	—
2	0,1782	0,1780	99,94	— 0,06
3	0,1989	0,1994	100,25	+ 0,25
4	0,2094	0,2090	99,80	— 0,20
5	0,1898	0,1907	100,47	+ 0,47
6	0,1808	0,1805	99,83	— 0,17
7	0,1806	0,1805	99,94	— 0,06

După cum reiese din tabelul I, valorile obținute sînt situate între 99,80 și 100,47%, corespunzînd unei toleranțe care variază între —0,20 și + 0,47%, deci exactitatea acestei metode este satisfăcătoare.

Pentru a controla rezultatele obținute prin metoda preconizată de noi, am executat și dozări gravimetrice. În acest scop, am oxidat sulful după metoda descrisă mai sus, iar ionii sulfurici i-am dozat sub forma de sulfat de bariu, după metoda lui Winkler. Rezultatele obținute sînt redate în tabelul II.

Tabelul II

Nr. crt.	Cantitatea cîntărită	Cantitatea găsită	Cantitatea găsită (în %)	Toleranță (în %)
1	0,0370	0,0371	100,20	+ 0,20
2	0,0334	0,0334	100,00	—
3	0,0228	0,0229	100,44	+ 0,44
4	0,0634	0,0629	99,21	— 0,79

Rezultatele se găsesc cuprinse între 99,21 și 100,44%, corespunzînd unei toleranțe situate între —0,79 și + 0,44%, adică sînt în jurul valorilor obținute cu metoda titrimetrică propusă, ceea ce confirmă precizia procedeului.

În sfîrșit, lucrînd cu același sulf, am făcut mai multe dozări, după metodele indicate de Farmacopeea U.R.S.S. VIII și F. U. V. Rezultatele obținute după Farmacopeea U.R.S.S. au fost în general sub 98%, iar după Farmacopeea ungară, între 98,7 și 101,4%. Deci, metoda noastră este mai precisă și mai are avantajul că se poate executa într-un timp mult mai scurt.

În prezent studiem aplicarea acestui procedeu la dozarea medicamentelor sulfuroase.

Concluzii

S-a studiat o nouă metodă pentru dozarea titrimetrică a sulfului elementar.

Metoda constă din dizolvarea sulfului în soluție alcoolică de hidroxid de potasiu, oxidare cu apă oxigenată și măsurarea cantității de hidroxid consumat de acidul sulfuric rezultat.

Procedeul propus de noi este echivalent cu metoda gravimetrică, dar mai precis și mai rapid decît cele prevăzute de Farmacopeea U.R.S.S. VIII și F.U. V.

Propunem includerea acestei metode în suplimentul F.R. VII

BIBLIOGRAFIE

ERDELY L. — Bevezetés a kémiai analizisbe, Editura de Stat, Budapesta, 1952, p. 218,
SENOV L. P. — Curs farmacevticeskoi himii, Editura de Stat, Moscova, 1952, p. 90.
* * * — Farmacopeea ungară, ediția a V-a, 1954, p. 503.
* * * — Farmacopeea U.R.S.S., ediția a VIII-a, 1952, p. 510.

РЕЗЮМЕ

НОВЫЙ ПРОСТОЙ МЕТОД ДЛЯ ТИТРОВАНИЯ ЭЛЕМЕНТАРНОЙ СЕРЫ

Л, Мартонфи, Л. Фюлеп, Лидия Саруди

Авторы изучали новый метод титрования элементарной серы, основанного на ее разведении в спиртном растворе гидрата окиси калия, на окислении перекисью водорода и определении количества гидроксила, поглощенного полученной серной кислотой.

Метод, предложенный авторами для введения в дополнение к Румынской Фармакопее VII издания, равносилен гравиметрическому методу, но он является более быстрым, чем методы, которые рекомендует Советская Фармакопея VIII издания и Венгерская Фармакопея V издания.

RÉSUMÉ

NOUVELLE ET SIMPLE MÉTHODE POUR LE DOSAGE TITRIMETRIQUE DU SOUFFRE ÉLEMENTAIRE

L. Martónfi, L. Fülöp, Lidia Sarudi

Les auteurs ont étudié une méthode de dosage titrimétrique du souffre élémentaire, basée sur la dissolution de ce dernier dans une solution alcoolique de hydroxyde de potassium, oxydation avec de l'eau oxygénée et évaluation de l'hydroxyde consommé par l'acide sulfurique résulté.

Le procédé, proposé par les auteurs, pour être inclus dans le supplément de la Pharmacopée Roumaine VII est équivalent à la méthode gravimétrique, mais il s'avère plus précis et plus rapide que celui préconisé par la Pharmacopée Soviétique VIII, et par la Pharmacopée hongroise V.

SUMMARY

A NEW SIMPLE METHOD FOR TITRIMETRIC DETERMINATION OF ELEMENTARY SULPHUR

L. Martónfi, L. Fülöp, Lidia Sarudi

The authors have studied a new method for the titrimetric determination of elementary sulphur, based on the dissolving of this element in an alcoholic solution of potassium hydroxide, oxidation with perhydrol and assessing the hydroxide consumed by the resulting sulphuric acid.

The procedure suggested by the authors to be introduced into the supplement to the VIIth Edition of the Rumanian Pharmacopoeia is equivalent to the gravimetric method, but is more accurate and rapid than the one advocated by the Soviet Pharmacopoeia (VIII) and the Hungarian Pharmacopoeia (V).

ZUSAMMENFASSUNG

EINE NEUE, EINFACHE METHODE ZUR TITRIERMÄßIGEN BESTIMMUNG DES SCHWEFELS

L. Martónfi, L. Fülöp, Lidia Sarudi

Die Verff. erprobten ein neues Verfahren zur titriermässigen Bestimmung des Schwefels, das sich auf Dissolution desselben in einer alkoholischen Lösung von Kalilauge, Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd und Abmessen der von der sich bildenden Schwefelsäure verbrauchten Kalilauge stützt.

Das von den Verff. für die Aufnahme in den Zusatzband der 7. Auflage des rumänischen Arzneibuches vorgeschlagene Verfahren ist gleichwertig mit dem gewichtsmäbigen, Verfahren, jedoch genauer und rascher als das von der 8, Auflage des sowjetischen Arzneibuches und der 5. Auflage des ungarischen Arzneibuches, angenommene.

Aplicarea metodei de dozare a plumbului prin intermediul mercaptanilor la analiza formelor farmaceutice oficinale

Prof. **E. Popper**, farm. **N. Ariton**, **R. Crăciuneanu**

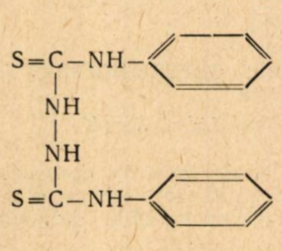
Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie analitică al Facultății de farmacie din Cluj

Într-o lucrare anterioară, susținută la Academia R.P.R., Filiala Cluj, am prezentat o semimicrometodă gravimetrică rapidă pentru dozarea plumbului (1). În lucrarea de față vom expune aplicarea acestei metode la dozarea plumbului din substanțe și preparate oficinale.

În literatură se cunosc o serie de metode de dozare gravimetrică bazate pe reacțiile de precipitare a metalelor grele cu substanțe din clasa mercaptanilor (2, 3, 4).

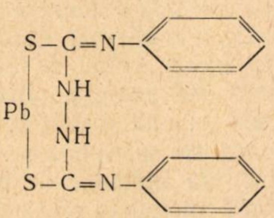
În cadrul Laboratorului de chimie organică al Facultății de farmacie din Cluj fiind sintetizate, după metode originale, o serie de substanțe din această clasă și care nu fuseseră utilizate în chimia analitică, ele au fost luate în studiu de laboratorul nostru, cu scopul de a institui metode mai exacte de dozare a elementelor, mai rapide și mai accesibile practicii farmaceutice.

Dintre aceste substanțe, în lucrarea amintită (1) s-a studiat bisfenilhidrazodicarbontioamida, substanță care se prezintă sub formă de cristale rombice, de culoare albă, cu punct de topire 192—193°, solubilă în piridină, acetonă și soluții apoase alcaline, puțin solubilă în alcool, insolubilă în apă.



gr. mol=302,416

Rezultatele încercărilor de laborator au arătat că soluţia alcoolică de bisfenilhidrazodicarbontioamidă precipită cantitativ ionii de plumb în mediul alcoolic, sub forma unui precipitat clistalin, stabil, de culoare galbenă, căruia i s-a determinat următoarea formulă de constituţie:



gr. mol. = 509,625

Pe baza acestui precipitat greu solubil, cu o greutate moleculară mare, s-a instituit metoda de dozare gravimetrică rapidă a plumbului din acetat de plumb.

Tehnica de lucru

Prepararea reactivului. Se agită bine 1 g de substanţă cu 500 ml alcool şi se filtrează. Acest reactiv este stabil şi el se poate prepara în cantităţi mai mari pentru a servi la nevoie.

Precipitarea plumbului. Se prepară o soluţie titrată de acetat de plumb, aproximativ n/10. Din această soluţie se măsoară cu microbiureta probe între 0,5 şi 5 ml, se diluează cu circa 20 ml alcool şi se precipită sub agitare continuă cu o soluţie alcoolică de reactiv. După precipitarea cantitativă, se mai agită cîteva minute şi se lasă probele în repaus circa 1 oră, pentru formarea unui precipitat cristalin. Se filtrează prin creuzet de porţelan sau de sticlă G_4; se spală de cinci-şase ori cu cîte 5 ml alcool şi de două-trei ori cu cîte 1 ml eter. Se usucă la vid şi se cîntăreşte.

Prepararea reactivului şi precipitarea plumbului se pot efectua fie la cald — pe baia de apă — fie la rece. Căldura favorizează solubilizarea reactivului (reducînd, deci, cantitatea necesară) micşorează timpul de cristalizare a precipitatului de la 1 oră la 15 minute. Acest avantaj impune însă atenţie la prepararea reactivului şi la filtrarea şi spălarea precipitatului cu alcool, deoarece la răcire, micşorîndu-se solubilitatea reactivului, rezultatele obţinute sînt puţin modificate.

Metoda dă rezultate bune pînă la o concentraţie minimă de 200 γ Pb/ml.

Prin interpretarea rezultatelor obţinute pe bază de calcul statistic la dozările efectuate cu metoda propusă de noi pe soluţii titrate de $Pb(CH_3COO)_2$ (1) se constată că ea este exactă şi permite dozarea plumbului într-un timp scurt.

Pe baza acestui considerent, ne-am propus să aplicăm metoda pe substanţe şi preparate oficinale conţinînd plumb, apreciind că vom contribui astfel la lărgirea posibilităţilor actuale de control al medicamentului.

Expunem mai jos rezultatele cercetărilor efectuate pe substanţe şi preparate oficinale cu plumb.

Plumbum aceticum. Se cîntăreşte la balanţa analitică cantitatea de acetat de plumb necesară preparării în balon cotat a unei soluţii circa

0,1 n. Substanța se dizolvă în puțină apă distilată (proaspăt fiartă și răcită), se adaugă cîțiva mililitri de acid acetic diluat și se completează cu apă la semn. Din această soluție se iau probe și se dozează plumbul conform indicațiilor expuse mai sus.

Rezultatele obținute au fost comunicate într-o lucrare anterioară (1), iar interpretarea lor prin calculul statistic a confirmat exactitatea metodei.

Solutio plumbi subacetici. Într-un balon cotat de 250 ml se aduc 10 ml soluție de acetat bazic de plumb, se adaugă cîțiva mililitri acid acetic diluat și se diluează pînă la semn cu apă distilată, proaspăt fiartă și răcită. Din această soluție se măsoară cu microbiureta probe în jurul a 5 ml și se dozează plumbul după metoda indicată de noi.

Comparativ, am dozat plumbul după metodele clasice, sub formă de cromat de plumb și de sulfat de plumb, exprimînd rezultatele în grame oxid de plumb la 100 ml soluție de acetat bazic de plumb.

Tabelul I

Solutio plumbi subacetici	Rezultate obținute ca:				Eroare (în %)
	$PbCrO_4$ (în g/100 ml) 1	$PbSO_4$ (în g/100 ml) 2	Media 1 + 2	PbM (în g/100 ml)	
D = 1,32 (F.R. VI)	29,56	29,60	29,58	29,63	+ 0,17
D = 1,35 (F.R. VI)	33,78	33,59	33,69	33,74	+ 0,16

Eroarea relativă s-a stabilit raportînd la % eroarea absolută rezultată între media dozărilor clasice și media dozărilor ca mercaptidă de plumb.

Plumbum oxydatum. Se cîntăresc la balanța analitică cca. 0,15 g oxid de plumb, se aduc într-un balon cotat de 250 ml, se dizolvă în acid acetic diluat și se completează la semn cu apă distilată, proaspăt fiartă și răcită.

Din această soluție se măsoară cu biureta probe de 10—20 ml, în care se dozează plumbul conform metodei propuse.

În tabelul II sînt notate comparativ — în grame oxid de plumb la 100 g substanță — rezultatele obținute.

Tabelul II

Plumbum oxydatum	Rezultate obținute ca:				Eroare (în %)
	$PbCrO_4$ (în g/100 g) 1	$PbSO_4$ (în g/100 g) 2	Media 1 + 2	PbM (în g/100 g)	
	98,86	98,98	98,87	99,00	+ 0,13

Emplastrum plumbi. După ce am efectuat o serie de încercări prin care am căutat să aducem plumbul în soluție, am ajuns la concluzia că procedeul cel mai indicat este cel de dezagregare a emplastrului cu amestec fondant de Na_2CO_3 și KNO_3, în creuzet de platină.

Pentru aceasta se cîntăresc exact cca. 0,2 g emplastru într-un creuzet de platină, se adaugă amestecul fondant, se încălzește ușor, și apoi din ce în ce mai puternic, la flacăra oxidantă a unui suflător, pînă cînd creuzetul devine roșu și topitura fierbe. După răcire, topitura se dizolvă la cald pe baia de apă în minimum de acid acetic concentrat și se transvazează cantitativ într-un pahar, prin spălarea de cîteva ori cu apă a creuzetului. Soluția se concentrează pe baia de apă la un volum mic (circa 10 ml), iar plumbul se dozează conform metodei propuse. Timpul necesar pentru efectuarea dozării plumbului din emplastru este în jurul a 2 ore.

Rezultatele comparative obținute, exprimate în grame oxid de plumb la 100 g emplastru, sînt cele din tabelul III.

Tabelul III

Emplastrum plumbi	Rezultate obținute ca :				Eroare (în %)
	$PbCrO_4$ (în g/100 g) 1	$PbSO_4$ (în g/100 g) 2	Media 1 + 2	PbM (în g/100 g)	
	32,42	32,33	32,375	32,38	+ 0,02

Folosind metoda extractivă recomandată de Farmacopeea cehă (5) la dozarea plumbului din emplastru, s-au obținut rezultate inferioare celor stabilite experimental de noi.

Concomitent, colectivul prof. E. Popper, L. Popa, V. Junie și L. Roman a elaborat o metodă de dozare a plumbului din emplastru cu 2-mercapto-5-anilino-1, 3, 4-tiodiazol (6). Avantajul acesteia constă în faptul că se consumă mai puțin alcool (solubilitatea reactivului fiind mai mare), în timp ce metoda propusă mai sus are avantajul că reactivul se obține într-o fază intermediară sintezei celuilalt.

Întrucît Farmacopeea romînă nu prevede o metodă de determinare cantitativă a plumbului din emplastru, propunem ca în suplimentul ei să se includă, fie ambele metode, fie aceea care se va dovedi mai practică.

Concluzii

Aplicarea metodei de dozare gravimetrică rapidă a plumbului cu bisfenilhidrazodicarbontioamida pe substanțe și preparate oficinale dă rezultate foarte exacte.

Metoda este rapidă, sensibilă și se poate aplica cu succes chiar în cazurile cînd alături de plumb se găsesc metale alcaline sau alcalino-pămîntoase.

Metoda propusă pentru dozarea plumbului în emplastru este superioară metodei extractive prevăzută de Farmacopeea cehă.

Deși aparent reactivul organic pare a fi mai greu accesibil farmaciștilor practicieni, totuși avantajele oferite : dozarea plumbului în prezența metalelor alcaline și alcalino-pămîntoase, stabilitatea pe care o are în timp, sinteza care necesită aparatură și substanță ușor de procurat, fac ca bisfenilhidrazodicarbontioamida să fie preferată în controlul medicamentului.

Din aceste motive, considerăm că metoda propusă de noi pentru dozarea plumbului din preparate și substanțe oficinale poate fi întrebuințată cu succes în controlul medicamentului.

BIBLIOGRAFIE

1. POPPER E., ARITON N., POPA L., CRĂCIUNEANU R. — O semimicrometodă gravimetrică rapidă pentru dozarea plumbului (sub tipar).
2. SPACU G., KURAS M. — *Bull. Soc. Sc.*, Cluj, 1925, vol. III, p. 243 ; *Z. anal. Chem.*, 1935, vol. 102, p. 24 și 108 ; 1953, vol. 104, p. 88.
3. SPACU G., PIRTEA T. — *Bul. Știin. Acad. R.P.R. (Seria mat. fiz. chim.)*, 1950, vol. II, nr. 7, 8, 10, p. 619, 669, 813 ; 1951, vol. III, nr. 2—4, p. 403.
4. POPPER E., JUNIE V., POPA L., ROMAN L. — O nouă micrometodă pentru dozarea gravimetrică a plumbului (sub tipar).
5. * * * — Farmacopeea cehă, ediția a II-a, Praga, 1954.
6. POPPER E., POPA I., JUNIE V., ROMAN L. — Aplicarea metodei de dozare a plumbului prin intermediul mercaptanilor la controlul medicamentului (sub tipar).
7. * * * — Farmacopeea romînă, ediția a VI-a, București, 1948.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СВИНЦА ПРИ ПОМОЩИ МЕРКАПТАНОВ ПРИ АНАЛИЗЕ ОФИЦИНАЛЬНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ФОРМ

Е. Попер, Н. Аритон, Р. Крэчуняну

Авторы приводят полумикрометод количественного определения свинца из веществ и официнальных препаратов, содержащих свинец, которое заключается в осаждении его спиртным раствором бисфенилгидразодикарбонтиоамида.

Реактив является стойким и может быть легко синтезирован; метод отличается точностью, чувствительностью, удобен и дает хорошие результаты до минимальной концентрации в 200 γ Рв/мл,

Описанный метод может применяться и в случае когда вместе с свинцом находятся щелочные щелочно-земельные металлы.

RÉSUMÉ

L'APPLICATION DE LA MÉTHODE DE DOSAGE DU PLOMB A L'AIDE DES MERCAPTANS DANS L'ANALYSE DES FORMES PHARMACEUTIQUES OFFICINALES

E. Popper. N. Ariton, R. Crăciuneanu

Les auteurs décrivent une semi-microméthode de dosage du plomb des substances et préparations officinales contenant du plomb, qui consiste dans la précipitation de ce dernier à l'aide d'une solution alcoolique de biphényle hydrazodicarbonethioamide.

Ce réactif est stable et peut être synthétisé aisément ; la métode est précise, sensible, commode et rend de résultats satisfaisants jusqu'à une concentration minime de 200 γ Pb/ml.

Le procédé décrit, peut être appliqué aussi dans le cas, ou à coté du plomb existent des métaux alcalins et alcalino-terreux.

SUMMARY

APPLICATION OF THE MERCAPTAN METHOD FOR LEAD DETERMINATION TO THE ANALYSIS OF OFFICINAL PHARMACEUTIC FORMS

E. Popper. N. Ariton, R. Crăciuneanu

The authors describe a semi-micromethod for the quantitative determination of lead in lead-containing substances and officinal preparations. The method consists in lead precipitation by means of an alcoholic solution of biphenylhydrazodicarbonthiamide.

The reagent is stable and can be easily synthetized ; the method is accurate, sensitive, convenient and yields good results down to a minimal Pb concentration of 200 γ /ml.

The procedure described can also be applied in the presence of alkali and alkaline-earth metals.

ZUSAMMENFASSUNG

ANWENDUNG DES VERFAHRENS ZUR BLEIBESTIMMUNG MIT HILFE DER MERKAPTANE BEI DER ANALYSE DER OFFIZINELLEN PHARMAZEUTISCHEN PRÄPARATE

E. Popper. N. Ariton, R. Crăciuneanu

Die Verff. berichten über eine Halbmikromethode zur Bestimmung des Bleies in bleihältigen offizinellen Stoffen und Präparaten, die in Präzipitation desselben mit einer alkoholischen Disphenylhidrazodicarbonthioamidlösung besteht.

Das Reagens ist haltbar und kann leicht hergestellt werden ; das Verfahren ist genau, empfindich, leicht durchführbar und gibt richtige Ergebnisse bis zu einer Mindestkonzentration von 200 γ Blei pro ml.

Das beschriebene Verfahren kann auch angewendet werden, wenn ausser Blei sich noch alkalische Metalle und alkalische Erdmetalle vorfinden.

Contribuţii la studiul soluţiilor extractive

Prepararea soluţiilor extractive apoase

Farm. dr. **N. Stanciu**, farm. dr. **Constanţa Isbăşescu**

Prepararea soluţiilor extractive apoase nu a fost pînă în prezent studiată sub toate aspectele, spre a se putea stabili concluzii valabile pentru practica farmaceutică, asupra condiţiilor optime de prelucrare a drogurilor.

Considerentul principal, care ar justifica aplicarea unui anumit procedeu de extracţie, ar trebui să ţină seama, atît de substanţele active, care urmează a fi extrase, cît şi de structura drogurilor vegetale respective. Principial, deci, ar fi necesar ca drogurile care au ţesuturi mai friabile (flori, frunze şi ierburi), ca şi cele care conţin uleiuri volatile, glucozide şi — în general — substanţe termolabile, să fie supuse unui procedeu de extragere menajată, iar drogurile cu ţesuturi lemnoase sau care conţin alcaloizi, substanţe amare, taninuri sau alte substanţe termostabile, să fie extrase printr-un procedeu mai energic, şi anume prin fierbere.

Totuşi, aceste criterii nu sînt respectate, nici de farmacopee şi nici în practică. Astfel, de exemplu, unele farmacopee prevăd ca acelaşi drog (frunzele de sena sau de *uva ursi*, rădăcina de altea sau de sarsaparila, seminţele de in) să fie extrase prin toate trei procedeele : macerare, infuzare sau decocţie.

Faptul că extracţia apoasă din drogurile vegetale este încă empirică, se datoreşte greutăţii de a urmări, prin metode chimice, principiile active extrase. Pe de altă parte, dozarea chimică nu poate da (în toate cazurile) imaginea acţiunii farmacodinamice a produsului, deoarece complexul de substanţe extrase are o altă acţiune decît aceea a substanţei pure. Sub acest aspect, problema preparării soluţiilor extractive apoase rămîne încă deschisă şi nu va putea fi rezolvată decît prin cercetări farmacodinamice.

Vom căuta să aducem unele precizări în legătură cu anumiţi factori care influenţează extracţia apoasă pentru ca, pe baza datelor experimentale, să poată fi stabilite condiţiile optime de extracţie.

Deoarece F.R. VII prevede unele modificări în procedeele de extracție, care necesită un studiu experimental mai amănunțit, au fost folosite metodele prevăzute în F.R. VI. Prezentînd variații nete în ceea ce privește condițiile de lucru, aceste metode permit stabilirea unor concluzii. În această lucrare vom prezenta o serie de factori care influențează extracția.

1. *Apa folosită la extracție.* Deoarece apele potabile, prin alcalinitatea lor, pot duce la unele reacții nefavorabile (cum ar fi hidroliza glucozidelor cardiotonice, precipitarea de alcaloizi etc.), la prepararea soluțiilor extractive trebuie folosită apa distilată.

Soluția extractivă obținută fiind o soluție cvasisaturată (în care cantitățile mai mari sau mai mici de dizolvant deplasează echilibrul substanțelor extrase), cantitatea de apă luată în lucru are o importanță deosebită.

La prepararea soluțiilor extractive apoase survin diferite pierderi de dizolvant. Cele provenite prin îmbibarea drogului și a materialului filtrant pot fi considerate ca duble față de cantitatea de drog luată în lucru sau, eventual, mai mici, dacă stoarcerea se face cu o presă. Aceste pierderi sînt relativ neînsemnate și se pot compensa ușor.

Pierderile mai mari provin prin evaporarea apei în timpul operației și ating valori între 11,6% și 97%, pentru 100—300 g decoct, în funcție de vasul în care se face extracția, de sursa și modul de încălzire, de cantitatea de decoct care se prepară.

De astfel de pierderi va trebui să se țină seama și la prepararea infuziilor, în conformitate cu prevederile F.R. VII, întrucît, dacă ele nu sînt compensate inițial și în timpul preparării, extracția este defectuoasă.

Deoarece încălzirea pe foc direct nu este recomandabilă (datorită pirogenărilor inerente care au loc pe pereții vasului), în experimentările noastre am folosit o baie de ulei de vaselină. Timpul de încălzire a soluției pînă la fierbere a fost reglat la 12—15 minute, iar apa pierdută inițial și cea evaporată în timpul operației a fost compensată.

După cum s-a putut constata, cantitatea de apă evaporată la decocție (cu timpul de fierbere de 30 de minute) a fost în medie de 30%, iar cea de completare a soluției extractive, după presarea reziduului, numai de 2—7%.

Comparația între extracția cu cantitatea de dizolvant la care pierderile prin evaporare au fost compensate inițial (1) și aceea la care completarea s-a făcut numai după strecurarea soluției și presarea reziduului (2) reiese din tabelul I (cifrele exprimă g %).

Tabelul I

Decoct de:		Reziduu (1)	Reziduu (2)	2 față de 1 (în %)	Apa evaporată (2)
china	(III) 5	1,103	0,634	57,47	27,5
condurango	(III) 6	0,876	0,420	47,94	35,5
absint	(V) 5	1,524	0,877	57,54	37,0
mentă	(III) 5	1,567	1,345	85,85	33,5
sena	(III) 6	1,736	0,904	52,07	32,5

La decoctul de china extracţia de alcaloizi a fost în primul caz (1) de 48,8%, iar în al doilea caz (2) de 32,4%.

Aceste variaţii pot fi puse în evidenţă şi prin datele din tabelul II, considerînd că, prin evaporarea apei, concentraţia drogului supus extracţiei este crescută.

2. *Cantitatea de drog supus extracţiei.* Farmacopeele prevăd, ca normă generală la prepararea soluţiilor extractive apoase, o cantitate de drog care variază între 3 şi 10%. În condiţiile de preparare, dacă se măreşte cantitatea de drog de două-trei-cinci ori, conţinutul în substanţe extrase nu creşte proporţional.

Cîteva date experimentale, expuse în tabelul II, arată variaţia conţinutului de substanţe extrase în funcţie de cantitatea de drog luat în lucru şi de procedeul de extracţie folosit.

Tabelul II

Procedeul de extracţie	Drog (III) (în g%)	Reziduu (în g%) la extracţia de				
		china	condurango	absint	mentă	sena
macerare 30 m	2	0,334	0,227	0,502	0,585	0,485
	4	0,668	0,454	0,943	1,201	—
	6	0,955	0,728	1,389	1,756	1,206
	8	1,119	0,853	1,808	2,366	—
	10	1,286	0,927	2,381	2,765	1,788
infuzare 30 m	2	0,467	0,263	0,639	0,664	0,581
	4	0,820	—	1,174	1,238	1,012
	6	1,320	0,701	1,668	1,866	1,458
	8	1,585	—	2,194	2,592	1,821
	10	1,864	1,021	2,782	2,939	2,148
decocţie 30 m	2	0,672	0,410	0,680	0,661	0,723
	4	1,120	—	1,236	1,103	—
	6	1,522	0,876	1,524	1,994	1,736
	8	2,268	—	2,416	2,442	—
	10	2,380	1,589	3,370	3,296	2,565

Diferenţele constatate la extracţie, în funcţie de cantitatea de drog şi procedeul de extracţie folosit, se pot urmări prin randamentul în alcaloizi din china, obţinut în experienţele expuse în tabelul II.

	Macerare		Infuzare		Decocţie	
Drog (în g %)	2	10	2	10	2	10
Extracţie alcaloizi (în %)	28,4	18,9	43,6	28,4	76,2	38,4

În timp ce F.R. VI nu admite folosirea pentru infuzii şi decocturi a soluţiilor extractive concentrate sau a extractelor, F.R. VII prevede concentrate uscate, care, prin simplă dizolvare, în apă, ar da soluţii care să înlocuiască infuziile. Aceste concentrate necesită un studiu amănunţit analitic, care să stabilească, pe de o parte valoarea lor faţă de soluţii extractive preparate proaspăt din drog, iar pe de altă parte, conservarea lor în timp.

3. *Gradul de mărunţire al drogului supus extracţiei.* În general, pentru prepararea soluţiilor extractive apoase, farmacopeele prevăd gradul de mărunţire al drogului care corespunde sitei nr. III. Experimental, s-a stabilit că rezultatul extracţiei variază mult în funcţie de gradul de mărunţire al drogului şi de procedeul de extracţie aplicat.

Rezultatele obţinute sînt redate în tabelul III.

Tabelul III

Soluţie extractivă 5% preparată din	Reziduu uscat (în g%) obţinut la								
	macerare			infuzare			decocţie		
	gradul de mărunţire al drogului								
	I	III	V	I	III	V	I	III	V
china	0,452	0,755	0,831	0,660	0,996	1,011	0,959	1,103	1,163
condurango	0,533	0,644	0,711	0,611	0,833	0,761	0,763	0,895	0,915
mentă	1,058	1,415	1,596	1,162	1,499	1,660	1,359	1,567	1,688
sena	1,101	1,143	1,198	1,227	1,268	1,329	1,428	1,575	1,636

Aceste rezultate arată că pulverizarea mai avansată este avantajoasă pentru randamentul în substanţele extrase şi, deci, se impune a fi aplicată în practica farmaceutică.

4. *pH-ul mediului de extracţie.* Unele farmacopee, printre care şi F.R. VII, prevăd ca drogurile care conţin alcaloizi să fie extrase într-un mediu acid.

Am cercetat, deci, condiţiile de extracţie la diferite pH-uri, mai ales pentru drogurile care conţin alcaloizi şi saponine. Experimentările noastre, efectuate cu coajă de china 5% (sita nr. III) şi redate în tabelul IV, arată influenţa mediului acid asupra randamentelor în alcaloizi.

Tabelul IV

Procedeu de extracţie	Reziduu (în g %)	Alcaloizi (în %)	Decoct cu	Reziduu (în g %)	Alcaloizi (în %)
macerare	0,755	19,9	0,5 g acid citric	1,697	61,5
infuzare	0,996	30,3	0,5 g acid tartric	1,496	54,4
decocţie	1,103	48,8	1 g acid clorhidric	1,579	79,1
macerare + decocţie	1,305	52,4	2 g acid clorhidric	1,713	86,2
infuzare + decocţie	1,384	65,5	5 g acid clorhidric	1,728	88,7

Pentru drogurile care conţin alcaloizi, indicaţia farmacopeelor de a se face extracţia în mediu acid este justificată de faptul că, în general, alcaloizii se află în drog sub formă de tanaţi mai greu solubili. În prezenţa acizilor, aceştia trec în sarea respectivă, solubilă în apă.

Din datele expuse în tabelul IV se vede că acidul clorhidric duce la randamente mai bune decît acidul citric (preconizat în F.R. VI).

5. *Procedeul de extracţie.* În multe cazuri, după cum reiese din literatură, pentru acelaşi drog sînt preconizate procedee de extracţie diferite. Ţinînd seama de complexul de substanţe extractive care se află în drog, de proprietăţile fizico-chimice ale acestuia, de stabilitatea principiilor active la acţiunea căldurii, ca şi de unele reacţii enzimatice care pot avea loc, se vede că este destul de dificil să se tragă o concluzie definitivă asupra modului de preparare.

În ce priveşte conservarea soluţiilor extractive apoase, considerăm că este necesar să li se adauge un conservant. După cercetările noastre, nipaginul în concentraţie de 0,2% asigură o conservare de 10 zile, în timp ce alcoolul 10%, ca şi cloroformul 0,5%, nu realizează conservarea soluţiilor extractive, care fermentează obişnuit între 12 şi 48 de ore.

Concluzii

În această lucrare sînt expuse o serie de date experimentale în legătură cu factorii care influenţează extracţia la prepararea soluţiilor extractive apoase. Aceste cercetări vor fi continuate, urmînd ca materialul experimental propriu şi cel rezultat din literatură să ne servească la întocmirea unor fişe tehnice. Cu ajutorul acestor fişe, se vor putea stabili, cel puţin sub aspect chimic, condiţiile optime care vor trebui respectate în practica farmaceutică la prelucrarea drogurilor vegetale, în vederea uniformizării şi îmbunătăţirii preparării medicamentelor.

РЕЗЮМЕ

К ВОПРОСУ О РАСТВОРАХ ЭКСТРАКТОВ

Н. Станчу, Констанца Исбэшеску

Авторы изучали некоторые факторы, влияющие на экстракцию при приготовлении мацератов, инфузии и декоктов : количество воды, которым пользуются для экстракции количество медикаментозного сырья из которого готовится экстракт, степень размельчения этого сырья, pH среды при котором готовится экстракт и методы экстракции.

Полученные экспериментальные данные будут использованы в целях составления для каждого из препаратов соответствующих карт, в которых будут указаны оптимальные условия экстракции для каждого отдельного случая, согласно указаниям VII Издания Румынской Фармакопеи.

RÉSUMÉ

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES SOLUTIONS EXTRACTIVES

N. Stanciu, Constanţa Isbăşesco

Les auteurs étudient quelques facteurs, qui influencent l'extraction au cours de la préparation des macérés, des infusions et des décoctions, à savoir : la quantité d'eau utilisée pour l'extraction, la quantité de drogue soumise à l'extraction, le degré de hachement de la drogue, le ph du milieu d'extraction et le procédé d'extraction.

Les données expérimentales serviront à la réalisation de fiches pour chaque drogue indiquant les conditions optimes d'extraction pour chaque cas séparément par rapport aux dispositions de la Pharmacopée Roumaine VII.

SUMMARY

CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF EXTRACTIVE SOLUTIONS

N. Stanciu, Constanța Isbășescu

The authors study a number of factors which influence extraction in the preparation oi macerations, infusions, and decoctions, namely : the amount of water used for extraction, the amount of drug subjected to extraction, the extent to which the drug is fragmented, the pH of the extraction fluid and the procedure of extraction.

The experimental data are to be used for drafting a card-index for drugs, indicating the best extraction-conditions for each case apart, in accordance with the provisions of the R.P. VII.

ZUSAMMENFASSUNG

BEITRÄGE ZUM STUDIUM DER EXTRAKTIONSFLÜSSIGKEITEN

N. Stanciu, Constanța Isbășescu

Die Verfasser untersuchen einige Faktoren, welche die Extraktion bei der Herstellung von Mazeraten, Infusionen und Dekokten beeinflussen, u. zw : die Menge des zur Extraktion benützten Wassers, die Menge der zur Extraktion bestimmten Droge, den Zerkleinerungsgrad der Droge, das pH des Extraktionsmilieus und das Extraktionsverfahren.

Die experimentellen Daten werden zur Ausarbeitung einiger Drogentabellen dienen, aus welchen die optimalen Extraktionsbedingunger für jeden einzelnen Fall im Verhältnis zu den Verordnungen der 7. Auflage des rumänischen Arzneibuches, zu entnehmen sind.

---

*Contribuții la dinamica acumulării glicozidelor cardiotonice în frunzele de Digitalis purpurea L.**

Ing. **S. Sofonea**, farm. **V. Calcandi**, farm. **Josefina Ciropol**, **Maria Retezeanu**

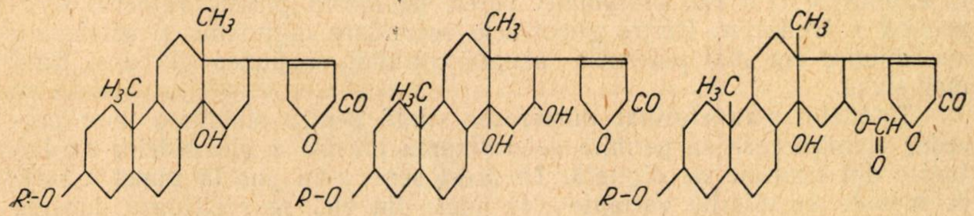
Lucrare efectuată în Secția de plante medicinale a Institutului de cercetări farmaceutice și controlul medicamentului, București.

Cercetările experimentale întreprinse în ultimii ani pentru stabilirea compoziției chimice a frunzelor din speciile de *Digitalis* — mai ales *Digitalis purpurea* și *Digitalis lanata* — au luat o extindere considerabilă. Folosirea metodelor cromatografice, în special a cromatografiei de repartiție, a permis identificarea unei serii întregi de glicozide care condiționează valoarea terapeutică a acestor frunze.

Referindu-ne la frunzele speciei *Digitalis purpurea* L., rezultatele celor mai recente cercetări pentru stabilirea compoziției lor chimice ne permit să prezentăm în tabelul de mai jos agliconii și glicozidele cardiotonice identificate în aceste frunze (1, 2).

Ținem să precizăm că, în frunzele de *Digitalis purpurea* au mai fost identificate, în cantități foarte mari, și alte glicozide, ca : diginina, digifoleina. De asemenea, unele cercetări mai noi (3) stabilesc ca probabilă existența în frunze în cantități mari a glicozidului *digitalinum verum*, considerat pînă de curînd prezent numai în semințele de *Digitalis purpurea*. După cum se știe, acest glicozid este format din dianhidrogitoxigenină eterificată cu o moleculă de digitaloză și o moleculă de glucoză.

*) Lucrare prezentată la ședința Cercului de referate și comunicări științifice a Institutului de cercetări farmaceutice și controlul medicamentului, la 18 decembrie 1956.



R=H : *digitoxigenină* | R=H : *gitoxigenină* | R=H : *gitaloxigenină*

R = 1 mol digitaloză → *odorozid H*

R = 1 mol digitaloză → *strospezid*

R = 1 mol glucoză → *gitorină*

R = 1 mol digitaloză → *verodoxină*

odorozid H — R = 3 mol digitoxoză → *digitoxină*

gitorină — R = 3 mol digitoxoză → *gitoxină*

R = 3 mol digitoxoză → *gitaloxină*

digitoxină — +1 mol glucoză → *purpurea-glicozid A*

gitoxină — +1 mol glucoză → *purpurea-glicozid B*

D digitaloză	D digitoxoză	D glucoză
CHO	CHO	CHO
H—C—OH	CH_2	H—C—OH
H_3CO—C—H	H—C—OH	HO—C—H
HO—C—H	H—C—OH	H—C—OH
H—C—OH	H—C—OH	H—C—OH
GH_3	CH_3	CH_2—OH

Purpurea-glicozidul A și B sînt cunoscuţi sub denumirea de glicozide primare (genuinice), iar digitoxina și gitoxina — după unii și gitaloxina — sînt denumite glicozide secundare ; ele rezultă din îndepărtarea, sub acțiunea enzimei din frunze, a unei molecule de glucoză din glicozidele primare.

Digitoxina, gitoxina și gitaloxina, ca și glicozidele primare, se află

în cantitățile cele mai însemnate, de ele depinzînd practic valoarea terapeutică a frunzelor. Dintre glicozidele secundare digitoxina și gitaloxina au acțiunea cea mai puternică asupra cordului, acțiunea gitoxinei fiind mai slabă.

Totodată, s-au efectuat numeroase studii pentru stabilirea unor procedee chimice care să permită determinarea precisă a glicozidelor cardiotonice din frunzele de digitală. În acest sens, s-au pus la punct o serie de metode, cu diferite variante; cu unele din ele, se realizează dozarea globală a tuturor glicozidelor cardiotonice, cu altele, bazate pe o separare preliminară prin cromatografia de repartiție, se obține identificarea și dozarea fiecărei glicozide în parte.

În ceea ce privește dozarea propriu-zisă, ea se efectuează cu ajutorul reacțiilor de culoare pe care le dau glicozidele din aceste frunze cu diverși reactivi. Cele mai multe din reacții se datoresc hidrogenului activ din lactona nesaturată pentaatomică a agliconului glicozidelor digitalice. De exemplu, reacțiile cu picratul alcalin (R. Baljet) (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) metadinitrobenzen (11), acidul 3,5-dinitrobenzoic (12), acidul naftochinonsulfonic, sub formă de sare de sodiu, și cu acidul sulfuric (13) etc.

Alte reacții mai caracteristice se datoresc digitoxozei și ca atare sînt date numai de glicozidele care o conțin. Dintre acestea, face parte colorația obținută cu reactivul Keller-Kiliani modificat de Lindewald: acid acetic, acid sulfuric și triclorură ferică (14), ca și reacția foarte sensibilă pe care o formează digitoxoza cu xanthidrolul (15).

Foarte puține reacții sînt specifice anumitor glicozide. Astfel, gitoxina, datorită oxidrilului din poziția 16, dă cu acidul fosforic siropos o fluorescență puternică albastră-verzuie în ultraviolet (16, 17), iar, cu un amestec de acid fosforic, acid sulfuric și triclorură ferică, o colorație roșie de 85 de ori mai puternică decît în cazul digitoxinei (18).

Dacă pentru stabilirea celor mai adecvate procedee de determinare a glicozidelor cardiotonice din digitală s-au efectuat pînă în prezent numeroase studii, în schimb foarte puține cercetări s-au întreprins privind aplicarea acestor procedee la studiul dinamicii glicozidelor din plantă, procedee prin care să se precizeze variația conținutului de principii active în funcție de diverși factori interni și externi (19, 20, 21, 22, 23).

În cadrul Secției noastre, ne-am propus să studiem, cu ajutorul procedeelor chimice, dinamica acumulării glicozidelor în plantă, rezultatele primelor cercetări fiind redate în cuprinsul acestei lucrări.

Partea experimentală

În cercetările efectuate de noi am urmărit, pe de o parte, să determinăm cantitatea totală de glicozide cardiotonice din frunzele de *Digitalis purpurea*, iar pe de alta, să stabilim raportul între gitoxină [1] și glicozidele totale.

Pentru dozarea glicozidelor totale am făcut un studiu experimental asupra diferitelor metode indicate de literatură și am pus la punct o variantă bazată pe reacția Baljet, considerată de noi ca fiind cea mai potrivită în condițiile noastre de lucru.

Tehnica de lucru: 1 g de pulbere de frunze uscate la 40° se umec-

[1] In realitate, este vorba de seria gitoxinei, adică de toate glicozidele cu oxidril în poziția 16, care dau reacția pe baza căreia s-a făcut dozarea; dintre acestea, însă numai gitoxina se află în cantitate mai mare, prezentînd importanță terapeutică.

tează într-o capsulă cu puțină apă pentru a forma o pastă ; se lasă 15 minute, apoi se trece cantitativ într-un balon cu fund plat de 250 cm^3 ; se adaugă drept conservant 20 de picături de soluție alcoolică de nipagin 1 : 4 și se completează cu apă la 101 g ; se acoperă balonul și se lasă să se extragă timp de 72 de ore la 30°, agitînd din cînd în cînd. Soluția extractivă se filtrează prin vată ; se iau 80 ml de filtrat, peste care se adaugă 4 ml soluție de acetat de plumb 15% ; se agită și se centrifughează ; se iau 70 ml din soluția centrifugată, peste care se adaugă 10 ml soluție de fosfat disodic 5% ; se agită și se centrifughează. Se iau 24 ml din soluția centrifugată și se trec într-o pîlnie de separare de 250 cm^3, apoi se extrag agitîndu-se de trei ori cu cîte 25 ml cloroform. Se agită straturile cloroformice reunite cu 1 g sulfat de sodiu anhidru și se filtrează printr-un filtru de hîrtie într-un balon cu fund plat ; balonul cu sulfatul de sodiu este spălat de trei ori cu cîte 5 ml cloroform, care este apoi îndepărtat pe baia de apă. Reziduul se dizolvă, prin ușoară încălzire, în 15 ml alcool etilic 50% (g/g) ; se răcește, se completează la greutatea inițială, după care se adaugă 5 ml reactiv Baljet proaspăt preparat (acid picric 1% în 95 ml alcool etilic 50% și 5 ml hidroxid de sodiu soluție apoasă 10%).

Ca probă martor se folosește un amestec de 15 ml alcool etilic 50% (g/g) cu 5 ml reactiv Baljet. Se citește, la fotometrul Pulfrich, în cuve de 10 mm, la F.S. 5000 Å, extincția colorației roșcate obținute după 30 de minute. Se determină concentrația respectivă cu ajutorul unei curbe-etalon obținută cu digitoxină pură, rezultatul înmulțit cu 500 reprezentînd cantitatea de glicozide totale din 100 g frunze (exprimate în digitoxină).

După cum se observă, am ales ca timp de extracție durata de 72 de ore, menționată în literatură și verificată de noi ca necesară pentru obținerea hidrolizei glicozidelor primare din plantă în glicozide secundare, formă sub care sînt solubile în cloroform și deci pot fi dozate prin acest procedeu.

Totodată, uscarea plantei trebuie făcută în jurul temperaturii de 40° și în nici un caz peste 60°, pentru a nu distruge enzima care hidrolizează glicozidele primare la secundare (în această situație fiind necesară adăugarea unui preparat enzimatic).

Trebuie menționat faptul că glicozidul *digitalinum verum,* probabil prezent în frunze, nu este solubil în cloroform și, de aceea, nu este dozat prin acest procedeu.

În ceea ce privește dozarea gitoxinei, am folosit reacția de culoare, descrisă de Tattje, pe care o dă gitoxina cu un amestec de acid fosforic, acid sulfuric și triclorură ferică.

Tehnica de lucru: din lichidul provenit, după procedeul descris mai sus, de la a doua centrifugare, se trec 24 ml într-o pîlnie de separare de 250 cm^3, se extrag prin agitare de trei ori cu cîte 25 ml cloroform și se îndepărtează cloroformul pe baia de apă. Reziduul se dizolvă prin încălzire în 2 ml alcool etilic 50%, se adaugă 2 ml acid clorhidric n/10 și 16 ml apă distilată ; se acoperă balonul cu o mică pîlnie de filtrare și se introduce în baia de apă la fierbere ; se menține balonul în apă timp de 30 de minute, pentru hidroliza glicozidelor la agliconii corespunzători. Se lasă să se răcească balonul, se trece conținutul într-o pîlnie de separare de 250 cm^3, iar balonul de hidroliză se spală cu 20 ml cloroform. Cu acest cloroform se extrage, prin agitare, conținutul pîlniei de separare ; operațiile se repetă cu încă 10 ml cloroform.

Straturile cloroformice reunite se usucă cu 1 g sulfat de sodiu anhidru și se filtrează, prin hîrtie de filtru, într-un balon cu fund plat de 100 cm^3. Se spală de trei ori balonul conținînd sulfat de sodiu cu cîte 5 ml cloroform ; se îndepărtează cloroformul pe baia de apă.

Peste reziduul uscat se adaugă 10 ml reactiv Tattje (62,5 g acid fosforic 85%, 37,5 g acid sulfuric 98%, 1 g triclorură ferică 5% în acid fosforic) și se încălzește, timp de 10 minute, pe baia de apă la 65^0 ; balonul se răcește 1 minut în apă rece și se menține 10 minute la temperatura camerei. Colorația rezultată se citește la fotometrul Pulfrich în cuvă de 5 mm, la F.S. 5700 Å, comparativ cu un martor, încălzit la fel cu proba, dar conținînd numai nipagin în reactiv. Se determină concentrația cu ajutorul unei curbe-etalon și se raportează la sută ca mai sus.

Trebuie scos în evidență faptul că, în cazul acesta, hidroliza glicozidelor secundare la agliconi este absolut necesară, deoarece partea glucidică a glicozidelor este carbonizată de reactiv și împiedică dozarea.

Folosind procedeele descrise mai sus, am efectuat o serie de determinări pe frunze de *Digitalis purpurea* obținute de la plante cultivate în grădina botanică a Institutului de cercetări farmaceutice și controlul medicamentelor din București, în diferite condiții climaterice. Plantele folosite de noi pentru experimentare provin de la cinci semănături făcute în diverse epoci ale anului :

a) Plante semănate în septembrie 1955 și răsărite înaintea iernii, ele ajungînd în jurul lui 1 aprilie 1956 la o înălțime de 5—6 cm ;

b) Plante semănate în decembrie 1955 și răsărite în jurul lui 1 aprilie 1956 ;

c) Plante semănate la începutul lui aprilie 1956 și răsărite la sfîrșitul aceleiași luni ;

d) Plante în al doilea an de vegetație (semănate în septembrie 1954);

e) Plante în al treilea an de vegetație (semănate în 1953).

Analizele au fost efectuate pe patru categorii de frunze din fiecare plantă pe care le-am denumit astfel :

— frunze mici (cele mai tinere, aflate în zona centrală a rozetei și avînd lungimi cuprinse între 4 și 6,5 cm) [1] ;

— frunze mijlocii (cele din zona mijlocie a rozetei, mijlocii ca lungime și ca vîrstă, avînd lungimi cuprinse între 7,5 și 17 cm) ;

— frunze mari (cele din zona exterioară a rozetei, mai mari și mai vîrstnice decît toate celelalte, avînd lungimi cuprinse între 12 și 22 cm) ;

— frunze brunificate (cele mari, aflate la începutul veștejirii).

În cazul plantei aflate în perioada de înflorire, frunzele mijlocii sînt cele caulinare, iar cele mari sînt bazilarele.

În tabelele I—VI prezentăm primele rezultate obținute, exprimate în glicozide totale, determinate prin procedeul Baljet (G.T.) și în raportul dintre cantitatea de gitoxină stabilită prin procedeul Tattje și cantitatea de glicozide totale determinate ca mai sus $\left(\frac{\text{Git.}}{\text{G. T.}}\right)$

Analizele redate în tabelele I, II și III reprezintă media a zece, opt, respectiv 35 de indivizi cu vegetație oarecum uniformă, din care s-au obținut toate recoltările.

---

[1] In dimensiunile frunzelor arătate mai sus nu se include lungimea pețiolului care nu a fost recoltat.

Tabelul I

Rezultatele analizei frunzelor de *Digitalis purpurea* semănată în septembrie 1955 și recoltată în diverse perioade de vegetație

Data recoltării frunzelor analizate	STADIUL DE DEZVOLTARE A FRUNZELOR							
	Frunze mici		Frunze mijlocii		Frunze mari		Frunze brunificate	
	G. T. (în %)	Git./G. T. (în %)	G. T. (în %)	Git./G. T. (în %)	G. T. (în %)	Git./G. T. (în %)	G. T. (în %)	Git./G. T. (în %)
24 iulie 1956	0,35	14,9	0,49	16,9	0,41	20	—	—
5 septembrie 1956	0,34	15,3	0,40	22,5	0,35	24,3	0,35	20,6
16 octombrie 1956	0,26	13,5	0,33	15,1	0,28	18,7	—	—
20 noiembrie 1956	0,26	18	0,28	21,1	0,23	26,5	—	—

G. T. = glicozide totale
Git./G. T. = raportul între cantitatea de gitoxină și aceea de glicozide totale

Tabelul II

Rezultatele analizei frunzelor de *Digitalis purpurea* semănată în decembrie 1956 și recoltată în diverse perioade de vegetație

Data recoltării frunzelor analizate	STADIUL DE DEZVOLTARE A FRUNZELOR							
	Frunze mici		Frunze mijlocii		Frunze mari		Frunze brunificate	
	G. T. (în %)	Git./G. T. (în %)	G. T. (în %)	Git./G. T. (în %)	G. T. (în %)	Git./G. T. (în %)	G. T. (în %)	Git./G. T. (în %)
15 iunie 1956	—	—	—	—	0,27	13,3	—	—
1 august 1956	0,36	13,9	0,47	15,3	0,39	26,7	—	—
5 septembrie 1956	0,32	16,3	0,37	21,6	0,27	26,7	—	—
17 octombrie 1956	0,21	14,1	0,32	22,8	0,27	28,2	—	—
21 noiembrie 1956	0,25	17,5	0,32	20,4	0,26	28	0,21	27,8

La recolta din 15 iunie, planta fiind puțin dezvoltată, s-au luat numai frunzele mari.

Tabelul III

Rezultatele analizei frunzelor de *Digitalis purpurea* semănată în aprilie 1956 și recoltată în diverse perioade de vegetație

Data recoltării frunzelor analizate	STADIUL DE DEZVOLTARE A FRUNZELOR							
	Frunze mici		Frunze mijlocii		Frunze mari		Frunze brunificate	
	G. T. (în %)	Git. / G. T. (în %)	G. T. (în %)	Git. / G. T. (în %)	G. T. (în %)	Git. / G. T. (în %)	G. T. (în %)	Git. / G. T. (în %)
21 mai 1956	—	—	—	—	0,16	11,5	—	—
1 august 1956	0,36	11,6	—	—	0,35	18	—	—
5 septembrie 1956	0,32	—	—	—	0,37	19	—	—
17 octombrie 1956	—	—	0,34	15,8	0,31	19,6	—	—
22 noiembrie 1956	0,20	14,6	0,37	19,1	0,33	22,3	0,17	31,2

Tabelul IV

Rezultatele analizei frunzelor de *Digitalis purpurea* semănate în septembrie 1954 și recoltate în mai 1956, înainte de apariția tulpinii florifere.

DIMENSIUNILE FRUNZEI	G. T. (în %)	Git. / G. T. (în%)
Frunze mici	0,32	14,1
Frunze intermediare	0,33	15,8
Frunze mijlocii	0,38	16,8
Frunze mari	0,28	24,7

Analizele redate în tabelul IV reprezintă media a șapte indivizi cu vegetație oarecum uniformă.

Tabelul V

Rezultatele analizei frunzelor de *Digitalis purpurea* în anul II și III de vegetație și recoltate în timpul înfloririi (15 iunie 1956)

Produsul analizat	Stadiul de vegetație a frunzelor					
	Frunze mici		Frunze mijlocii		Frunze mari	
	G. T. (în %)	Git. / G. T. (în %)	G. T. (în %)	Git. / G. T. (în %)	G. T. (în %)	Git. / G. T. (în %)
Media a patru indivizi cu flori rozee (anul II)	0,26	30,4	0,23	31,7	0,13	29
Media a trei indivizi cu flori albe (anul II)	0,41	24,4	0,35	27,2	0,20	28
Media a trei indivizi cu flori purpurii (anul II	0,36	24,1	0,32	21,4	0,18	26,5
Un individ cu flori rozee (anul III)	0,41	22,5	0,35	24,1	0,24	25
Un individ cu flori albe (anul III)	0,27	21,3	0,22	22,2	0,12	25
Un individ cu flori purpurii (anul III)	0,48	25,9	0,38	29	0,24	31,7

Tabelul VI

Rezultatele variației cantității de glicozide în decursul unei zile

Ora recoltării	G. T. (în %)	Git. / G. T. (în %)
5,30	0,41	21
11	0,42	20,5
15,30	0,43	20,2
20	0,42	15,4

Analizele redate în tabelul VI reprezintă media a zece indivizi cu vegetația oarecum uniformă.

Concluzii

Din interpretarea rezultatelor prezentate în tabelele I—VI se pare că procentul de glicozide cardiotonice din frunzele de *Digitalis purpurea* este în funcție de două categorii de factori : interni și externi. Încercînd să urmărim influența fiecărui factor, constatăm următoarele :

— glicozidele cardiotonice se găsesc de timpuriu în frunze (chiar și primele frunzulițe apărute după frunzele cotiledonare conțin o cantitate apreciabilă de glicozide). În primul an de vegetație și în anii următori, cantitatea maximă de principii active se găsește, înainte de apariția tulpinei florifere, în frunzele mijlocii ale rozetei, indiferent de perioada de semănare a plantei și de data de recoltare a frunzelor, (tabelele I—V) ;

— în timpul înfloririi, cantitatea maximă de glicozide se află localizată în frunzele mici situate imediat sub inflorescență, ea descrescînd pe măsură ce ne îndepărtăm de baza racemului ; astfel, frunzele bazilare sînt cele mai sărace în aceste principii active (tabelul V) ;

— indiferent de perioada de semănare, de stadiul de vegetație și de timpul de recoltare, frunzele bazilare (în cazul existenței tulpinii florifere) și frunzele mari (în celelalte cazuri) conțin o cantitate mai mică

de glicozide totale în raport cu frunzele caulinare (respectiv mijlocii) (tabelul V) ;

— valoarea raportului $\frac{Git.}{G. T.}$ crește pe măsură ce frunza se dezvoltă, ea fiind minimă la frunzele cele mai mici și maximă la frunzele cele mai mari și la cele brunificate. Excepție fac frunzele mici situate la baza inflorescenței, la care valoarea acestui raport este aproape egală cu valoarea stabilită la frunzele bazilare ;

— studiul variației cantitative a glicozidelor cardiotonice în frunzele rozetei demonstrează că : frunzele rozetei provenind de la plante semănate toamna conțin maximul de principii active în lunile de vară (iulie-august) ale anului următor (tabelele I, II). Frunzele provenite din plante semănate primăvara conțin maximum de principii active în lunile de toamnă (aceasta se datorește probabil faptului că în lunile de vară ele nu sînt suficient de dezvoltate). Trebuie însă remarcat că maximul de care am vorbit este inferior aceluia înregistrat în lunile de vară (tabelul III) ;

— studiul variației glicozidelor în timpul aceleiași zile arată că totalul de principii active oscilează între limite foarte mici, avînd un maximum în jurul orelor 14—15 (tabelul VI).

BIBLIOGRAFIE

1. HAACK E., KAISER F. — *Arzneim. Forsch,* 1956, nr. 4, p. 176.
2. MORIZO I., MASASHI O. — *C.A.*, nr. 49, p. 4 945.
3. ROWSON J. M., SIMIC S. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1956, nr. 12, p. 1 050.
4. NEUWALD F. — *Arch. d. Pharm.*, 1950, nr. 283, p. 93.
5. NEUWALD F., DICKMANN A. — *Arch. d. Pharm.*, 1952, nr. 285, p. 19.
6. WEGNER E. — *Die Pharmazie,* 1950, nr. 5, p. 226.
7. WEGNER E. — *Die Pharmazie,* 1952, nr. 7, p. 373.
8. WOLFGRAMM CH., WEISS F. — *Die Pharmazie*. 1954, nr. 5, p. 292.
9. TATTJE E.H.D., VAN OS L.H.F. — *C.A.*, 1954, nr. 48, p. 6 651.
10. RICHTER J. — *Die Pharmazie,* 1954, nr. 5, p. 390.
11. RAYMOND W. D. — *Analist,* 1938, vol. 63, p. 478.
12. ROWSON J. M., SIMIC S. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1955, vol. VII, p. 924.
13. FREREJAQUE M. — *C.R.*, 1951, vol. 232, p. 2 369.
14. SOOS E. — *Scient. Pharm.*, 1948, nr. 16, p. 1.
15. SOOS P., VIRF L., BLAZSEK A. — *Revista medicală,* 1956, nr. 3. p. 68.
16. PETIT A., PESEZ M., BELLET P., AMIARD G. — *B.S.C.*, 1950, nr. 17, p. 288.
17. PESEZ M. — *Ann. pharm. fr.*, 1950, nr. 8, p. 746.
18. TATTJE E.H.D. — *J. Pharm. Pharmacol,* 1954, nr. 6, p. 476.
19. VAN OS L.H.F. — *C.A*, 1954, nr. 48, p. 11 729.
20. GAMMERMAN A. F. — Manual de Farmacognozie. Editura de stat, București, 1952.
21. IVANOVA L. I. — *Acad. N. SSSR,* Seria 1, 1955, nr. 11.
22. SATÎPEROV F. A. — Napersteanca, B.I.L.R., Moscova, 1954.
23. PAWELCZYH E., SZPUNAR K., WROCINSKI T. — *Biuletin Naukony R.P.P.*, R II, 1956, nr. 4.

РЕЗЮМЕ

К ДИНАМИКЕ АККУМУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНЫХ ТОНИЗИРУЮЩИХ ГЛИКОЗИДОВ В ЛИСТЬЯХ КРАСНОЙ НАПЕРСТЯНКИ

С. Софоня, В. Калканди, Жозефина Чиропол, М. Ретезяну

Авторы делают краткий обзор химического состава и методов, применяемых для химического определения сердечных тонизирующих гликозидов из листьев красной наперстянки, описывая вариант определения общих гликозидов и гитоксина.

При помощи этих методов был выполнен ряд определений гликозидов в листьях собранных при разных условиях от растений, посеянных в различные сроки года. Эти определения позволили установить влияние различных внутренних и внешних факторов на содержание гликозидов в листьях.

RÉSUMÉ

CONTRIBUTIONS A LA DYNAMIQUE DE L'ACCUMULATION DES GLYCOSIDES CARDIOTONIQUES DANS LES FEUILLES DE DIGITALIS PURPUREA L

S. Sofonea, V. Calcandi, Josefina Ciropol, M. Retezeanu

Les auteurs passent en revue, brièvement, la composition chimique et les procédés utilisés pour le dosage chimique des glycosides cardiotoniques des feuilles de Digitalis purpurea L., et décrivent une variante pour le dosage des glycosides totales et de la gitoxine des feuilles.

Une série de déterminations ont été effectuées à l'aide de ces procédés, en partant d'échantillons de feuilles récoltées en diverses conditions et provenant de plantes ensemencées à des époques variées de l'année, déterminations qui ont permis à établir l'influence des divers facteurs internes et externes sur le contenu des glycosides des feuilles.

SUMMARY

CONTRIBUTIONS TO THE DYNAMICS OF CARDIOTONIC GLYCOSIDES ACCUMULATION IN THE LEAVES OF DIGITALIS PURPUREA L.

S. Sofonea, V. Calcandi, Josefina Ciropol, M. Retezeanu

The authors briefly review the chemical constitution and the procedures used for chemical quantitative determination of cardiotonic glycosides in the leaves of Digitalis Purpurea L ; they describe an alternative method used for the determination of total glycosides and of gitoxin in the leaves.

By use of these procedures a series of determinations were perfomed in samples of leaves collected in various conditions and obtained from plants sowed at various times of the year ; these determinations have made it possible to establish the influence of the various internal and external factors on the glycosides contained in the leaves.

ZUSAMMENFASSUNG

ZUR DYNAMIK DER SPEICHERUNG VON HERZGLYKOSIDEN IN DEN BLÄTTERN VON DIGITALIS PURPUREA L.

S. Sofonea. V. Calcandi, Josefina Ciropol, M. Retezeanu

Nach einem kurzen Überblick über die chemische Zusammensetzung und den für die chemische Dosierung der Herzglykoside in den Blättern der Digitalis purpurea L. gebräuchlichen Verfahren geben die Autoren ein abgeändertes Verfahren zur Bestimmung der Gesamtglykoside und des Gitoxins der Blätter an.

Mit Hilfe dieser Verfahren wurden eine Reihe von Bestimmungen in Blätterproben vorgenommen, die unter verschiedenen Verhältnissen gesammelt wurden und von Pflanzen stammten, die zu verschiedenen Jahreszeiten gepflanzt worden waren. Diese Bestimmungen liessen auf den Einfluss verschiedener inneren und äusseren Faktoren auf den Glykosidgehalt der Blätter schliessen.

Consideraţii asupra răspîndirii şi valorificării plantelor medicinale din masivul Retezat

Farm. **O. Bojor**

Institutul de cercetări farmaceutice şi controlul medicamentului, Bucureşti

Situat în Carpaţii meridionali, masivul Retezat se mărgineşte la vest cu munţii Ţarcu şi Godeanu, la sud cu munţii Borăscu Mare, Cerna şi Valea Jiului, la vest cu Valea Pietrosului, iar la nord cu Ţara Haţegului.

Partea centrală a masivului (numită şi Retezatul Mare), împreună cu masivele alăturate şi Retezatul Mic, se întinde pe o suprafaţă de peste

750 km². Formațiile geologice din acești munți sînt reprezentate prin șisturi cristaline, micașisturi, gneisuri, șisturi argiloase, calcaruri, roci eruptive și serpentine.

Acțiunea ghețarilor a imprimat aspectul actual al masivului, caracterizat prin numeroase circuri glaciale, terase și trepte, căldări adînci presărate cu uriașe blocuri de piatră, peste 50 de lacuri și iezere, din care iau naștere numeroase izvoare și pîraie care se adună în valea Lăpușnicului Mare, în rîul Mare al Hațegului, în rîul Bărbat sau în Jiul romînesc.

Condițiile ecologice, factorii climatici și compoziția solului nu permit decît rar extinderea pădurilor de conifere la o altitudine de peste 1 800 m, după care urmează o zonă de vegetație (aceasta începe uneori de la 1 600 m) presărată cu pîlcuri de ienuperi și jepi, printre care se ridică frumoase exemplare cu zîmbri *(Pinus Cembra)*. Vegetația, ierbacee în general, este săracă și puțin variată în partea centrală a masivului la înălțimile cuprinse între 1 800 și 2 480 m. Totuși, rarele elemente floristice, importante din punct de vedere științific, au determinat decretarea unei însemnate părți din masiv ca monument natural.

Regiunea, cercetată și descrisă în prezenta lucrare, cuprinde zona alpină, subalpină și partea superioară a văilor care iau naștere din acești munți.

Cu toate că această parte este cea mai săracă în plante medicinale, iar căile de acces sînt destul de dificile, totuși valorificarea rațională a resurselor naturale este posibilă și ar aduce un aport însemnat economiei naționale.

În notările de teren, s-a urmărit ca valorificarea să fie astfel făcută încît să nu se recolteze decît o parte din acele materii prime vegetale care, fiind exploatate, ar distruge complet sau parțial planta.

Astfel, plantele rare, considerate ca monumente naturale, nu se vor colecta, în nici un caz, iar în porțiunea recunoscută ca rezervație naturală, accesul colectorilor va fi interzis.

Ca plante medicinale ocrotite de lege enumerăm: *Angelica Archangelica* L., *Arctostaphylos Uva-ursi* (L) Spr., *Gentiana lutea* L., precum și speciile puțin răspîndite care, de asemenea, nu trebuie adunate: *Ephedra distachya* L. și toate speciile de *Drosera*. Speciile de *Aconitum* din secția *Napellus* D.C. și toate plantele medicinale de la care se recoltează rizoamele, rădăcinile sau tuberculii nu se vor colecta decît parțial. pentru a nu distruge stațiunea respectivă.

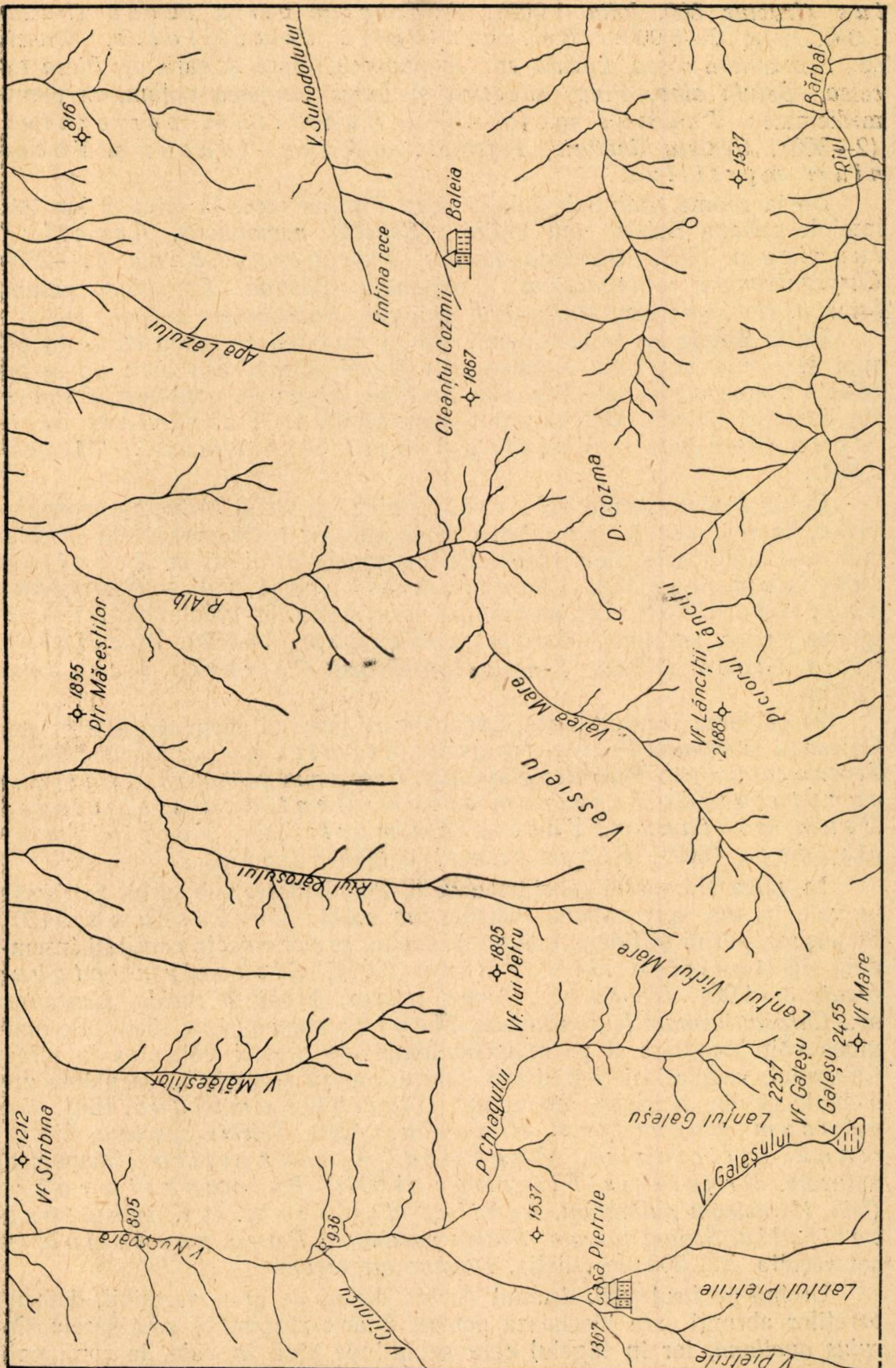
Valea Sohodolului spre Vîrful Fîntîna rece (schița 1).

S-a cercetat valea și pereții văii, de la 1 000 la 1 350 m altitudine.

La punctul Marginea și în împrejurimi se află, în asociație cu *Epilobium angustifolium, E. montanum* și *Fragaria elatior*[1]) *folia* 500), cantități însemnate de *Rubus idaeus*) *fructus* 1 000. *folia* 2 000), iar mai sus, pe versantul stîng al văii Sohodolului, *Vaccinium myrtil-*

---

[1] Plantele medicinale indicate în acest studiu apar cu litere cursive spaționate, în paranteză fiind indicată, în kilograme, cantitatea care se poate colecta (exprmiată, în cazul rădăcinilor, frunzelor și florilor în drogă uscată, iar în cazul fructelor, în materie primă crudă). Cantitățile sub 50 kg nu au fost notate. Enumerarea plantelor s-a ăcut în ordinea notării pe teren. Plantele sporadice și cele mai puțin întrebuințate în scop medicinal au fost numai enumerate. Pentru o mai precisă orientare, au fost întocmite schițe pentru fiecare porțiune de masiv descrisă.


V. Suhodolului
816
Baleia
Fintina rece
Apa Lazului
Cleanțul Cozmii
1867
D. Cozma
1537
Riul Bărbat
R. Alb
1855
Ptr Măceștilor
Valea Mare
Vassielu
Vf Lăncitii
2188
Piciorul Lăncitii
1895
Vf. lui Petru
Lanțul Virful Mare
2455
Vf Mare
Vf Galeșu
2257
L Galeșu
Lanțul Galeșu
V. Galeșului
P Chiagului
1537
Casa Pietrile
1367
Lanțul Pietrile
V Pietrile
V Nucșoara
805
936
V Cirnicu
1212
Vf Stirbina
V Mălăiești

Schița 1

lus (fructus 500, *folia* 1 000), *Vaccinum vitis idaea (fructus* 1 000, *folia* 2—3 000), *Bruckenthalia spiculifolia, Senecio* sp., *Scorzonera rosea, Luzula* sp. În pădurea tînără și rară de *Picea excelsa, Betula alba, Pinus silvestris* și *Larix europaea* notăm, ca plante medicinale: *Thymus* sp. (50—100), *Hypericum perforatum* (2—300), *Genista tinctoria, Potentilla* sp.,*Rubus idaeus* și *Vaccinium myrtillus.*

De la coama văii Sohodolului spre Fîntîna rece, la circa 2 km înainte de cabana Baleia, am întîlnit: *Senecio nemorensis, Aconitum tauricum* (50), *Scabiosa lucida, Juniperus nana* (1—200), *Chrysanthenum rotundifolium, Campanula abietina, Epilobium nutans, Inula Helenium, Mulgedium alpinum, Hypochoeris uniflora* etc.

De la Baleia la dealul Cozmii, atît în pădurea de molid cît și în pășuni și goluri, vegetația ierbacee este foarte săracă, așa încît nu se pot colecta plante medicinale. Mai sus, însă, pe versantele nord-vest și sud-est ale dealului Cozmii sînt cantități apreciabile de *Vaccinium vitis idaea* (4—5 000) și *Vaccinum myrtillus (fructus* 1 000, *folia* 2 000).

De la dealul Cozmii spre vîrful Lănciţii și vîrful Mare, pe marginea văilor, în regiunea jepilor *(Pinus montana),* pe toate versantele și chiar mai sus, sînt foarte mult răspîndite însemnate cantități de *Aconitum tauricum* (1—2 000), *Veratrum album* (1 000) și *Gentiana punctata* (1 000). Tot pe culmile versantelor, în golul alpin și în regiunea jepilor, am notat: *Geum montanum* (5—600), *Vaccinium vitis idaea* (1 500), *Senecio carniolicus, Cetraria islandica* (2 000).

În căldarea lacului Galeș, Lacul dintre brazi și porțiunea dintre lacul Galeșului și cabana Pietrile, am găsit: *Aconitum tauricum* (800), *Senecio carniolicus, Petasites glabratus, Heracleum palmatum, Gentiana punctata* (100), *Veratrum album, Gentiana asclepiadea, Geum montanum, Vaccinium myrtillus, Vaccinium vitis idaea* (500), *Pinus pumilio, Pinus cembra.*

În valea Nucșoarei (porțiunea de la Podul mare, sub vîrful Stirbina), pe vale în sus, spre cabana Pietrile, am notat: *Verbascum* sp. (50). În pășuni, poieni și fînețe, înainte de cosire, se pot colecta cantități însemnate de *Achillea Millefolium* (500), *Cichorium intybus (radix* 3—4 00). *Linaria* sp., *Rumex crispus, Scabiosa lucida, Centaurea* sp., *Chrysanthemum leucantheuum, Mentha aquatica* (500). Pe marginea văii Nucșoara și pe malurile înalte ale acestei văi, pînă la pîrâul Chiagului, vegetația ierbacee este foarte bogată și variată. Ca plante medicinale și din asociație am notat: *Digitalis ambigua* (50), *Hypericum maculatum, H. acutum* (50), *Telekia speciosa, Valeriana officinalis, Angelica Archangelica* (monument natural), *Dryoteris Filix-mas* (1 000), *Pulmonaria rubra* (50), *Heracleum palmatum, Achilea distans* W. et K. subsp. *tanacetifolia, Sedum roseum, Sedum maximum, Rosa pendulina* (se pot recolta cca. 500 de puieți), *Daphne mezereum.*

Urcînd pe firul văii, drumul devine destul de greu accesibil, datorită pereților abrupți care blochează poteca. Foarte răspîndită este specia *Corylus avellana,* iar în făgetul care se întinde pînă în vale, la confluența

cu valea Galeșului, prin poieni și pe firul văii, sînt răspîndite: *Dryopteris Filix-mas* (1 000), *Helleborus dumetorum* (50), *Gentiana asclepiadea* (200), *Paris quadrifolius*, *Pulmonaria rubra* (50), *Asarum europaeum* (50), *Aconitum paniculatum* etc.

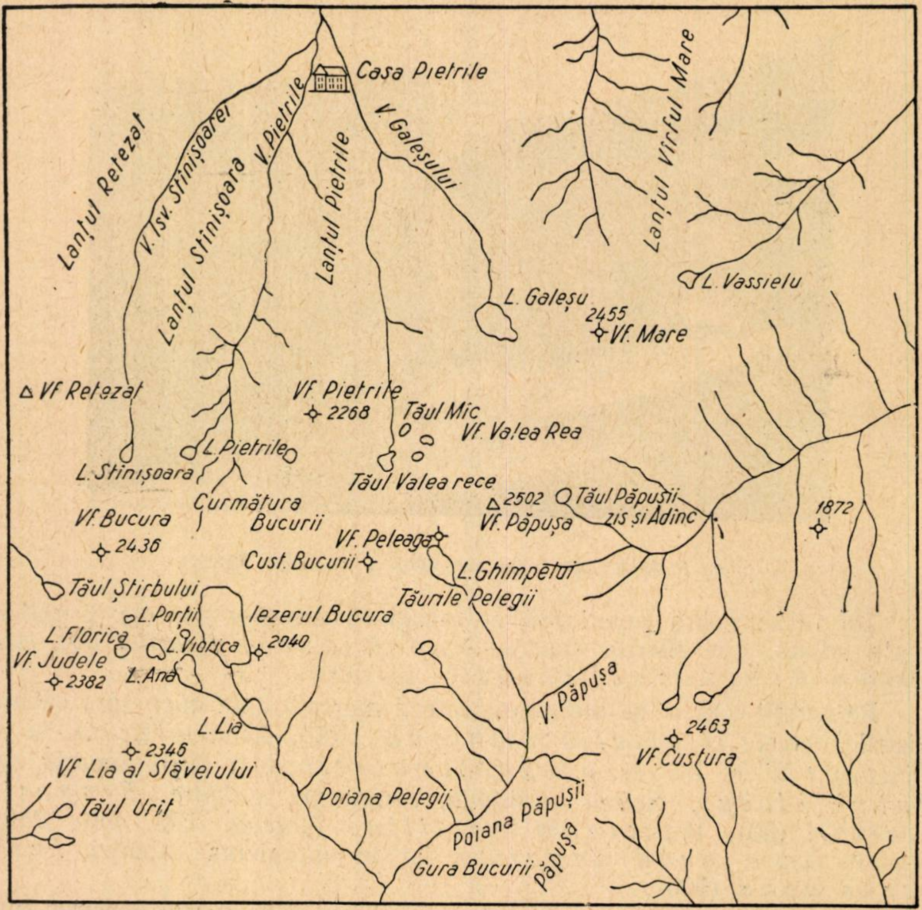
Fig. 1. Aspect din zona subalpină a muntelui Retezat.

Tot pe Nucșoara superioară, pe marginea pereților stîncoși ai văii se poate aduna, din diferite puncte: *Rubus idaeus (fructus* 500, *folia* 1 000) și *Rubus fructicosus* L. (3—500).

Pe pereții văii și pe marginea potecii marcate care duce spre cabana Pietrile, crește *Digitalis ambigua* (100), *Achillea stricta* și *A. distans* W. et K. var. *pseudotanacetifolia* (50), *Senecio sp.*, *Rubus idaeus, Spirea ulmifolia, Origanum vulgare, Fragaria elatior* (50), *Vaccinum mirtillus (fructus* 100, *folia* 200), *Hypericum quadrangulum,* iar în apropierea cabanei, *Juniperus nana* (500).

De la cabana Pietrile (schița 2) pe vale, pînă în cursul superior spre lacul Pietrile, precum și pe valea Stînișoarei, crește din abundență: *Heracleum palmatum, Aconitum tauricum* (1 000), *Senecio sp., Epilobium alpestre, Petasites hybridus* (800), *Angelica Archangelica, Veratrum album* (300). Spre cursul superior, bazinul văii Pietrile este lărgit în formă de căldare. Printre jepii care acoperă această căldare, ca și pe marginea văii, vegetația ierbacee este destul de bogată, fiind alcătuită din: *Petasites hybridus, Athyrium Filix-femina, Luzula albida, Senecio carniolicus, Geum montunum* (400), *Hypericum montanum, Hyeracium sp., Potentilla ternata* (100), *Epilobium sp., Rhododendron kotschyi, Gentiana punctata* (500), *Saxifraga cuneifolia, Saxifraga stelaris, Senecio Doronicum, Plantago gentianoides* etc.

În căldarea lacului Pietrile, între 1 900 și 2 100 m altitudine, sînt răspîndite: *Aconitum tauricum* (500), *Geum montanum* (1 000), *Aster alpinus, Deschampsia flexuosa, Sesleria disticha, Vaccinium myrtillus (folia* 200, *fructus* 100), *Gentiana punctata* (500), *Senecio glaberrimus, Sempervivum sp., Potentilla ternata* (500), *Petasites hybridus* (500), *Veratrum album* (400),



Schița 2

Hypocoeris uniflora, Rhododendron kotschyi, Gnaphalium norvegicum, *Carex sp., Aster Alpinus, Cmapanula alpina, Hyeracium alpinum* etc.

Între jepi, atît în căldarea Pietrile, cît și a Stînișoarei, se află cantități însemnate de *Cetraria islandica* (1 000), iar *Gentiana punctata* poate fi găsită pînă la 2 100 m altitudine.

De la lacul Pietrile spre vîrful Bucura, Custura și căldarea lacului Bucura (schița 2) au fost notate următoarele plante medicinale și din asociație: *Geum montanum* (2 000), *Veratrum album* (1 000), *Rhododendron kotschyi, Saxifraga rotundifolia, Petasites hybridus, Senecio glaberrimus, Gentiana punctata* (1 000), *Senecio carniolicus, Doronicum carpaticum, Campanula alpina, Achillea Schurii, Primula mi-*

nima, *P l a n t a g o   g e n t i a n o i d e s* (1 000), *A c o n i t u m   t a u r i c u m* (500), *Anemone narcissiflora, Saxifraga stelaris, Eriophorum Scheuchzeri, Sonchus alpinus, R u m e x   a r i f o l i u s, Sedum alpestre* etc.

De la lac spre valea Bucurei în jos, pînă la Gura Bucurei, s-au notat: *A c o n i t u m   c a l l i b o t r y o n, A. t a u i r i c u m* (1 500), *V a c c i n i u m   m y r t i l l u s (fructus* 1 000, *folia* 2 000) ; *V a c c i n i u m   v i t i s   i d a e a* (500), *G e u m   m o n t a n u m* (1 000), *Galtha laeta, Saxifraga stelaris, Athyrium alpestre, Scorzonera rozea, P l a n t a g o   g e n t i a n o i d e s* (500), *A n g e l i c a   A r c h a n g e l i c a, Senecio* sp., *Heracleum palmatum, Epilobium* sp., *Cirsium* sp.

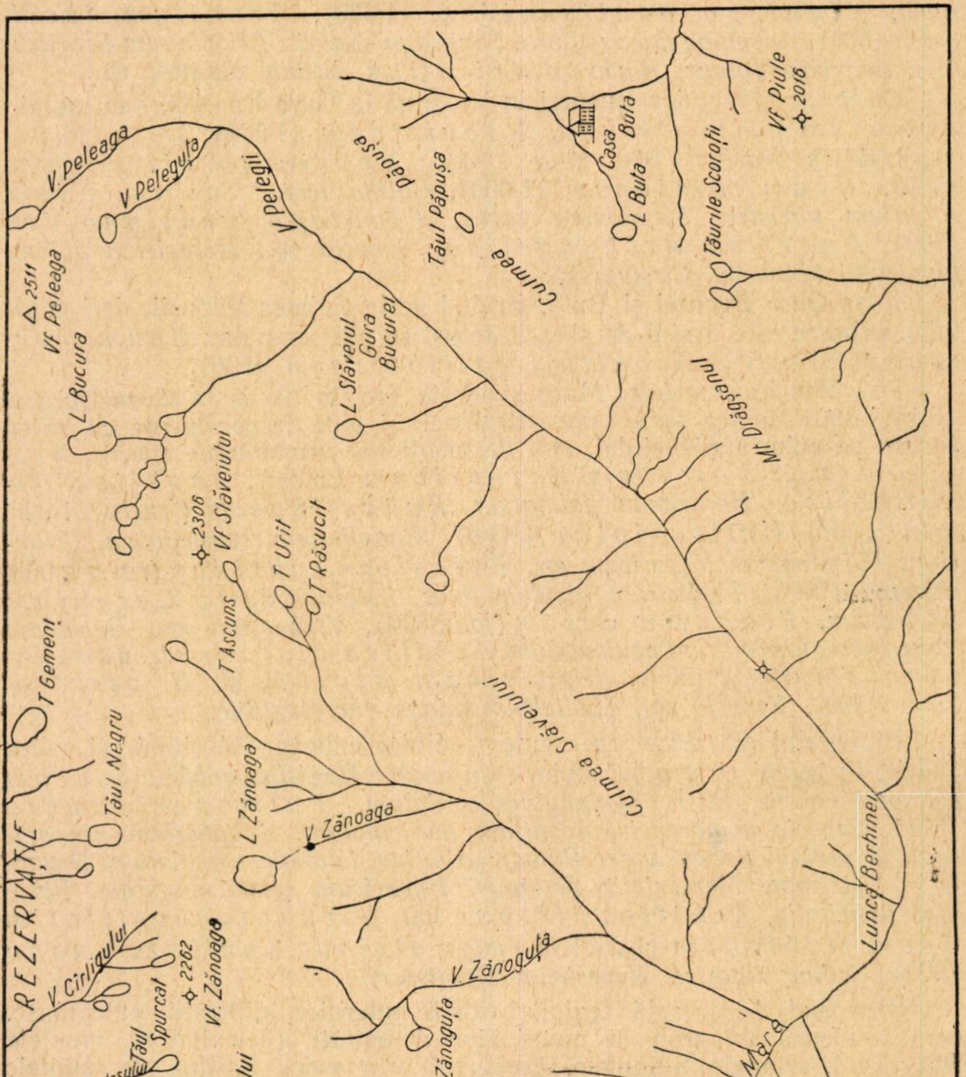
Între Gura Bucurei şi Buta, trecînd peste Culmea Păpuşii, deşi vegetaţia ierbacee este destul de săracă, totuşi se pot semnala: *G e u m   m o n t a n u m* (1 000) şi *A c o n i t u m   c a l l i b o t r y o n* (500).

Pe valea Lăpuşnicului Mare şı pîraie (schiţa 3) de la Gura Bucurei (cota 1 490) în jos spre Lunca Berhinei şi pînă la confluenţa cu valea Judele, pe culmea Slăveiului, sînt de menţionat următoarele specii: *A c o n i t u m   c a l l i b o t r y o n* şi *A. t a u r i c u m* (2 000), *A n g e l i c a   A r c h a n g e l i c a, Heracleum palmatum, R u b u s   i d a e u s (fructus* 1 000, *folia* 2 000), *U r t i c a d i o i c a* (1000), *Gnaphalium norvegicum, Athyrium Filix-femina, Hypericum sp., P e t a s i t e s   h y b r i d u s (radix* 2 000, *rhizoma* 2 000), *Thalictrum lucidum* (var. *heterophyllum), G e r a n i u m   p h a e u m, F r a g a r i a   v e s c a (folia* 500), *Verbascum* sp., *Geranium Robertianum, Aconitum paniculatum, A c h i l l e a   d i s t a n s* var. *p s e u d o t a n a c e t i f o l i a* (200), *H y p e r i c u m   a c u t u m* şi *H. p e r f o r a t u m* (100), *Senecio* sp., *Thalictrum minus* var. *saxatile.*

În făgetul amestecat cu conifere, dintre culmea Slăveiului şi valea Judele, în poieni şi în golul alpin, s-au notat: *Hepatica nobiiis, A s a r u m   e u r o p e a e u m* (500), *Symphytum cordatum, P u l m o n a r i a   r u b r a* (500), *Senecio nemorensis, Aconitum paniculatum, Gnaphalium norvegicum, Geranium Robertianum, Rumex arifolius, Lamium maculatum, Dryopteris Filix-mas, Mercurialis perennis, Hypericum quandrangulum. Veronica urticifolia, A c h i l l e a   d i s t a n s* var. *p s e u d o t a n a c e t i f o l i a. G e u m   m o n t a n u m* (1 000), *R u m e x   a l p i n u s, J u n i p e r u s   n a n a* (500), *Sedum alpestre, Hypericum alpigenum.*

Spre sud de această regiune există puternice infiltraţii calcaroase, care formează un grup de munţi bine delimitaţi (începînd cu muntele Drăgşanul, muntele Stănulete, despărţiţi prin valea Paltina de muntele Galbena, pîrăul Doamnei spre Borăscu Mare şi muntele Godeanul), care nu au fost cuprinşi în prezenta lucrare, dar care, datorită florei medicinale bogate, prezintă un deosebit interes şi vor forma obiectul unei alte comunicări.

În căldările şi izvoarele care iau naştere din tăurile Răsucit, Urît, Ascuns, şi căldarea lacului Zănoaga, s-au întîlnit: *A c o n i t u m   t a u r i c u m* şi *A. c a l l i b o t r y o n* (1 000), *G e n t i a n a   p u n c t a t a* (500), *V e r a t r u m   a l b u m* (200), *Heracleum palmatum, A n g e l i c a   A r c h a n g e l i c a, Rhododendron kotschyi, Hyeracium vilosum, Senecio carniolicus, Doronicum stiriacum* (Vill) D.T., *Achillea Schurii, G e u m   m o n t a n u m* (500, *Satureja alpina, V a c c i n i u m   m y r t l l u s (folia* 500, *fructus* 100), *Hypericum quadrangulum, Doronicum pilosum Simk., Hyeracium aurantiacum, H. vilosum, Chrysanthenum rotundifolium, R u m e x*



REZERVAȚIE
V. Peleaga
V. Peleguța
V. Pelegii
Păpușa
Casa Buta
L. Buta
Tăul Păpușa
Culmea
Tăurile Scorotii
Vf Piule 2016
△ 2511 Vf Peleaga
L Bucura
L Slăveiul
Gura Bucurei
Mt Drăgșanul
2306 Vf Slăveiului
T Urit
T Răsucit
T Ascuns
T Gemeni
Tăul Negru
Culmea Slăveiului
L Zănoaga
V. Zănoaga
V. Cîrligului
2262 Vf. Zănoaga
Tăul Spurcat
V Cioaca Radeșului
V. Zănoguța
L. Zănoguța
Lunca Berhinei
Valea Lăpușnicului Mare
1709 Vf Radeș
V. Radeșu
Cioaca Radeșului
Culmea Zănoaga
2151 Vf Zlata

Schița 3

alpinus, *Senecio sp.*, *Sedum roseum, S. alpestre, Petasites hybridus*, Plantago gentianoides, *Thalictrum aquilegifolium.*

Trecînd de la lacul Zănoaga pe valea Cioaca Radeşului spre Gura Zlata s-au notat: *Thymus kerneri* Borb., *Geranium alpestre, Primula minima, Potentilla ternata, Plantago gentianoides, Aconitum tauricum, Aconitum firmum, Juniperus nana* (1 000).

Fig. 2. Aspect din zona alpină a muntelui Retezat.

Pe pîraiele care formează valea Cioaca Radeşului, cresc din abundenţă: *Dryopteris Filix-mas* (1 000), *Sambucus ebulus, Pulmonaria rubra* (200), *Tussilago farfara* (200), *Senecio* sp., *Aconitum paniculatum, Telekia speciosa, Achillea sp., Petasites hybridus* etc.

Pîraiele care coboară din vîrful Radeşului, văile vestice şi valea rîului Mare al Haţegului vor forma de asemenea obiectul altei lucrări. Porţiunea cuprinsă între Gura Zlata, valea Cîrligului, muntele Bîrlea, Tăul Negru, Tăul Gemeni, vîrful Retezat, muchea Valereasca, Lencitul şi Gura Zlata constituie rezervaţie naturală, accesul în această parte a masivului Retezat, ca şi orice colectare de plante medicinale, fiind strict interzise.

Concluzii

Din cercetările făcute asupra răspîndirii şi posibilităţilor de valorificare a resurselor naturale, în porţiunea centrală a masivului Retezat, reiese că, deşi în condiţii destul de dificile (datorită terenului accidentat), totuşi se pot colecta cantităţi însemnate de plante medicinale. Dintre acestea, menţionăm: *Aconitum* sp., din secţia *Napellus* (9—10 000), *Gentiana punctata* (4—5 000), ale căror rădăcini pot înlocui rădăcinile speciei *G. Lutea, Vaccinum myrtillus (folia* et *fructus* 8—10 000), *Vaccinum vitis idaea* (10 000), *Geum montanum*

(6—7 000), *Rubus idaeus* (*folia* 5—6 000), *Cetraria islandica* (3—4 000), *Juniperus communis* și *J. nana* (2—3 000).

De asemenea, Dryopteris Filix-mas este răspîndită pe porțiunea inferioară a văilor. În schimb, *Veratrum album, Fragaria* sp. și celelalte specii enumerate nu rentează a fi colectate decît dacă se află în imediata apropiere a speciilor existente în cantități mai mari. *Angelica Archangelica,* deși este destul de răspîndită în Retezat, nu se va recolta din nici o porțiune a masivului, fiind plantă ocrotită de lege, iar cantitatea de drog necesară pentru scopuri medicinale sau alimentare poate fi asigurată prin culturi.

Pentru valorificarea plantelor medicinale din muntele Retezat, precum și din zonele alpine, subalpine sau montane ale tuturor celorlalți munți din țara noastră, se va acorda o deosebită atenție modului în care se recoltează rădăcinile, rizoamele sau tuberculii. Poienile de munte avînd un strat de humus foarte subțire, locurile de unde s-au scos părțile subterane ale plantelor vor fi acoperite din nou cu pămînt (pentru a feri solul de degradare sau eroziuni), iar bucățile de pămînt cu ierburi dislocate se vor pune la loc. În locurile de unde se recoltează părțile subterane ale plantelor, sau plantele în întregime, se vor lăsa suficiente exemplare care să asigure perpetuarea speciei în anii următori.

Toate operațiile de valorificare a plantelor medicinale din munți trebuie executate sub îndrumarea și supravegherea unor tehnicieni, special instruiți în această direcție.

BIBLIOGRAFIE

* * * — Flora Republicii Populare Romîne, Ed. Acad. R.P.R., vol. I-IV, 1952-1956.

BORZA AL. — Conspectus Florae Romaniae Regionumque Affinum., Ed. Inst. Bot. Universit. Cluj, 1947.

ILIESCU E. — Opt zile în Retezat, Ed. Gorjan, București, 1944.

HARET M. — Retezatul central, Ed. Unirea, Brașov, 1930.

PRODAN I. — Flora pentru determinarea și descrierea plantelor ce cresc în Romînia, Ed. Cartea Romînească, Cluj, 1939.

UNGAR K. — Die Flora Siebenburgens, Ed. J. Drotleff, Sibiu, 1925.

РЕЗЮМЕ

О РАСПРОСТРАНЕНИИ И ОСВОЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ГОРНОГО МАССИВА РЕТЕЗАТ

О. Божор

В работе описывается один из аспектов исследования, предпринятого в рамках изучения и освоения, на научной основе, лекарственных растений из дикорастущей флоры РНР.

В результате исследований в альпийских и предальпийских зонах центральной части горного массива Ретезат был выявлен ряд лекарственных растений, которые смогут при рациональной эксплуатации служить как сырье дль фармацевтической промышленности.

RÉSUMÉ

CONSIDÉRATIONS SUR LA DISTRIBUTION ET LA VALORIFICATION DES PLANTES MÉDICINALES DU MASSIF MONTAGNEUX „RETEZAT"

O. Bojor

Le travail représente un aspect de l'étude entreprise dans l'ensemble de l'action pour la connaissance et la valorification, sur de bases scientifiques, des plantes médicinales de la flore spontanée de la R.P.R.

Une série de plantes médicinales ont été identifiées par les recherches effectuées dans les zones alpins et sub-alpines de la région centrale du Massif Retezat, des plantes qui par une exploitation rationnelle, pourront servir comme matière première dans l'industrie de médicaments.

SUMMARY

CONSIDERATIONS ON THE DISTRIBUTION AND EXPLOITATION OF MEDICINAL PLANTS IN THE RETEZAT MOUNTAINS

O. Bojor

This work is an aspect of the study undertaken within the action of scientific exploration and exploitation of medicinal herbs pertaining to the spontaneous flora of the Rumanian People's Republic

As a consequence of the investigations carried out in the alpine and subalpine regions of the central portion of the Retezat Mountains, a series of medicinal plants were identified which if rationally made use of, will offer the possibility to serve as raw material for the pharmaceutic industry.

ZUSAMMENFASSUNG

ZUR VERBREITUNG UND VERWERTUNG DER HEILPFLANZEN AUS DEM GEBIRGSMASSIV RETEZAT

O. Bojor

Vorliegende Arbeit zeigt einen Aspekt der im Rahmen der Aktion zur wissenschaftlichen Erkennung und Verwertung der in der RVR wildwachsenden Heilpflanzen durchgeführten Untersuchungen.

Durch die in alpinen und subalpinen Höhen des mittleren Retezatmassivs durchgeführten Untersuchungen wurde eine Anzahl von Heilpflanzen festgestellt, die bei richtiger Verarbeitung als Rohstoffe für die Arzneimittelerzeugung dienen können.

Cercetări experimentale farmacodinamice asupra unor preparate din rădăcina de licviriţie

Dr. **V. Mureşan**, dr. **M. Simionovici**, farm. **A. Botez**, chimist **Sanda Tăutu**

Lucrare efectuată în Secţia de farmacodinamie a Institutului de cercetări chimico-farmaceutice, Bucureşti

Toţi cercetătorii care au experimentat clinic sucul de licviriţie au constatat acţiunea lui asupra metabolismului electroliţilor (1, 2, 3, 10, 11, 13). Astfel, la administrarea *per os* a sucului de licviriţie, se remarcă : o retenţie de apă în ţesuturi, la unii bolnavi observîndu-se chiar edeme vizibile, cu creşterea greutăţii corporale ; diureza, ca şi conţinutul de clorură de sodiu în urină sînt scăzute ; în sînge cantitatea de clorură de sodiu creşte atingînd valori peste normal, iar cantitatea de potasiu scade,

mărindu-se eliminarea lui prin urină; hemoglobina scade cu circa 10%, din cauza hidremiei.

Autorii au dovedit, prin experimentări clinice, că această acţiune se datoreşte conţinutului de glicirizină din suc (7, 8, 9). Într-adevăr, glicirizatul de amoniu sau de sodiu produc aceleaşi efecte, în timp ce fracţiunea rămasă după îndepărtarea acidului glicirizic din suc nu acţionează asupra metabolismului electroliţilor (2).

Administrarea de suc de licviriţie la indivizi normotonici, cu rinichii şi inima normale, determină o creştere a tensiunii arteriale pînă la 200 mm. Prin ridicarea tensiunii, care duce la o mărire a diurezei saline, ca şi prin activarea circulaţiei şi restabilirea echilibrului electroliţilor, retenţia de apă şi de clorură de sodiu se restabileşte de la sine.

Încetînd tratamentul, tensiunea se normalizează, după o perioadă lungă de regim fără sare (2, 3).

Toate acestea ar explica faptul că fenomenele care se considerau supărătoare în tratamentul ulcerului gastric cu suc de licviriţie nu apăreau la toţi bolnavii, ci numai într-o proporţie de 1/5 sau 1/22. Tot aceasta ar explica nereuşita diverşilor autori, care au încercat să producă experimental pe animale tulburările în metabolismul electroliţilor, descrise mai sus. Experienţa noastră a dovedit, de altfel, acelaşi lucru.

De asemenea, eliminarea prea intensă de potasiu ar putea explica astmul cardiac, observat ca o complicaţie a tratamentului cu suc de licviriţie.

Deci, după datele din literatură, s-ar putea conchide că sucul de licviriţie şi, respectiv, acidul glicirizic au o acţiune parţial asemănătoare cu corticosteroizii; spre deosebire de aceştia, acidul glicirizic nu afectează metabolismul hidraţilor de carbon şi metabolismul protidic şi nici nu modifică eozinofilia.

În literatura consultată pînă acum, am găsit cîteva date experimentale şi observaţii sporadice cu privire la cercetările efectuate cu sucul de licviriţie: „Administrarea *per os* a sucului de licviriţie la şobolani şi cobai, timp de cîteva săptămîni în şir, nu are efect asupra greutăţii corporale şi nici asupra metabolismului apei şi sărurilor. La cîini, eliminarea apei, după administrarea prin gavaj a 1 g suc în 30 ml apă/kilocorp, a fost aceeaşi ca după administrarea de 30 ml apă/kilocorp“ (4). „Administrarea sucului de licviriţie la cîteva specii de animale nu a reuşit să producă edeme“ (2).

Pînă în prezent, în literatură nu se descriu experimentări farmacologice cu fracţiunea de suc eliberată de acidul glicirizic. Nelemans şi Höller (5, 6) au stabilit experimental eficacitatea acestei fracţiuni în protejarea ulcerului la şobolani.

Cercetări experimentale

În Laboratorul de extracţii vegetale al Institutului de cercetări farmaceutice şi controlul medicamentului s-a preparat din rădăcină de licviriţie, printr-o metodă proprie, un suc de licviriţie debarasat de acidul glicirizic şi glicirizat de amoniu brut.

Cercetările noastre experimentale au folosit aceste două preparate:

1. PRODUSUL DEBARASAT DE ACIDUL GLICIRIZIC

a) *Toxicitatea cronică.* Cercetările s-au întreprins prin administrarea produsului *per os* și subcutanat, la șobolani și cîini. La șobolani, doza zilnică de 2,7 g/kilocorp, administrată timp de 10 zile (total 27 g/kilocorp), a fost bine suportată. Doza zilnică de 5,4 g/kilocorp, administrată în aceleași condiții (total 54 g/kilocorp) a produs o mortalitate de 10%. Doza zilnică de 200 mg/kilocorp, administrată subcutanat timp de 13 zile (total 2,6 g/kilocorp) a fost bine suportată de animale. La cîine, doza zilnică de 0,45 g/kilocorp, administrată *per os,* timp de 12 zile (total 5,4 g/kilocorp) a fost bine tolerată. La analizele efectuate înainte, în timpul și după administrarea substanței, nu s-au constatat modificări ale ureei, clorurilor sanguine sau hemogramei.

b) *Acțiunea asupra tensiunii arteriale.* Experimentările s-au făcut pe pisică cloralozată. Doze de 24—60 mg/kilocorp, administrate intravenos, au produs scăderi trecătoare ale tensiunii arteriale, inhibate de atropină.

c) *Acțiunea asupra intestinului izolat.* Această acțiune a fost cercetată pe ileon terminal izolat, de cobai. Doze de 20—40 mg/50 ml soluție izotonică de clorură de sodiu măresc peristaltismul intestinal și ridică tonusul.

d) *Fenomene secundare.* La administrarea cronică s-a constatat o colorație brună a fecalelor și un ușor efect laxativ.

e) *Cercetarea acțiunii antiulceroase.* S-a folosit metoda Norris și Wick descrisă de Nelemans (4), provocînd ulcerul experimental la șobolani prin ligatura pilorului și prevenindu-l prin administrare prealabilă de substanță antiulceroasă. Cercetările s-au făcut comparativ cu suc total de licviriție și cu glicirizat de amoniu. În urma cercetărilor efectuate, s-a alcătuit un tabel, care reprezintă produsul administrat subcutanat și *per os,* precum și gravitatea leziunilor mucoasei stomacului.

2. GLICIRIZATUL DE AMONIU BRUT

a) *Toxicitatea cronică.* Cercetările s-au efectuat prin administrarea produsului *per os* la șobolani și cîine, precum și intravenos la cîine. La șobolani doza de 2,7 g/kilocorp, administrată zilnic *per os,* timp de 10 zile, a fost bine suportată, animalele înregistrînd o creștere în greutate în limitele normale. Doza de 5,4 g/kilocorp, administrată zilnic, timp de 10 zile, a produs o mortalitate de 75%. La cîine, doza zilnică de 0,63 g/kilocorp, administrată *per os,* timp de 15 zile (total 9,5 g/kilocorp), a fost bine suportată. Nu s-a constatat nici o modificare a ureei, hemogramei și greutății corporale. După tratament, clorurile sanguine au scăzut ușor, de la 3,205 g/1 000 ml la 2,660 g/1 000 ml. Administrarea intravenoasă a dozei de 83 mg/kilocorp a fost greu suportată de cîine, care a prezentat, imediat după administrare, fenomene de intoleranță (adinamie, vomitare, defecare) ; aceste fenomene dispar după 15 minute, dar a doua zi, la repetarea dozei, ele reapar.

b) *Acțiunea asupra tensiunii arteriale.* Experimentările s-au întreprins pe pisică cloralozată. Dozele de 8,8 mg/kilocorp și 17,6 mg/kilocorp, administrate intravenos, au provocat o scădere a tensiunii arteriale direct proporțională cu doza administrată. Dozele mai mici de 4,4 mg/kilocorp nu au modificat tensiunea. Scăderea tensiunii este trecătoare (de scurtă durată) și este inhibată de administrarea prealabilă de atropină.

Gravitatea leziunilor	Martori	Glicirizat de amoniu	Suc total	Fracțiune antiulceroasă	Fracțiune antiulceroasă
Administrare	—	Subcutanat	Subcutanat	*per os*	Subcutanat
++++	4	1	—	—	—
+++	15	2	3	5	4
++	7	1	5	11	4
+	3	1	—	6	1
+—	—	—	—	1	10
—	1	—	—	1	9
Total animale	30	5	8	24	28

++++ ulcere grave perforate
+++ ulcere penetrante
++ hemoragii, eroziuni
+ sufuziuni și pete mici hemoragice
+— ușoare sufuziuni
— stomacuri cu mucoasă intactă.

c) *Acțiunea asupra intestinului izolat.* Cercetările s-au făcut pe ileon izolat de cobai. Doza de 20 mg/50 ml soluție izotonică de clorură de sodiu inhibă peristaltismul intestinal, fără scoborîrea tonusului, în schimb dozele de 40 mg și 100 mg/50 ml soluție izotonică de clorură de sodiu, pe lîngă inhibarea peristaltismului, scoboară și tonusul intestinal.

d) *Fenomene secundare.* La administrarea cronică s-a constatat colorația brună a fecalelor.

e) *Determinarea acțiunii asemănătoare cu corticosteroizii.* S-a cercetat doza capabilă să mențină în viață cîinele suprarenalectomizat bilateral. În tot timpul experimentării, cîinii au fost supuși unui regim constant hiperclorurat și au fost protejați prin penicilinoterapie.

Experiența I. S-a constatat că doza de 0,28 g/kilocorp, administrată — înainte de operația timpului doi — de două ori în timp de 3 zile (total 0,56 g/kilocorp) și doza de 0,36 g/kilocorp, administrată în ziua operației (total general 0,92 g/kilocorp) nu a fost capabilă să mențină animalul în viață. Moartea s-a produs la 24 de ore de la ablația totală, cu fenomene caracteristice de insuficiență suprarenală (creșterea potasiului în sînge de la 12,638 mg% la 31,09 mg%).

Experiența II. S-a constatat că doza zilnică *per os* de 0,59 g/kilocorp, administrată — înaintea operației timpului doi — timp de 8 zile consecutiv (total 4,72 g/kilocorp) și doza de 2,88 g/kilocorp, administrată în ziua operației (în total cîinelui i s-au dat 7,60 g/kilocorp) nu a fost capabilă să mențină animalul în viață, moartea producîndu-se după 30 de ore de la ablația totală, cu fenomene caracteristice de insuficiență suprarenală.

Interpretarea rezultatelor

Studiul experimental al celor două preparate din rădăcină de licviriţie s-a efectuat în scopul dovedirii experimentale a proprietăţilor farmacodinamice citate de literatura clinică.

Cu toată originea comună a celor două fracţiuni, ele se comportă deosebit din punct de vedere farmacologic.

Glicirizatul de amoniu administrat *per os* la cîini nu a modificat metabolismul electroliţilor. În această privinţă, rezultatele noastre concordă cu cele obţinute de alţi cercetători, care nu au putut reproduce experimental acţiunea constatată în clinică. În experimentările noastre am observat chiar o uşoară scoborîre a clorurii de sodiu din sînge, ceea ce ar fi în contrazicere cu datele clinice, care semnalează — la administrarea sucului de licviriţie — creşterea clorurii de sodiu în sînge şi administrarea ei în urină, explicaţie a edemului consecutiv.

Spre deosebire de datele clinice, care semnalizează o hipertensiune la indivizii normotonici cu inima şi rinichii normale şi cărora li s-a administrat suc de licviriţie, prin administrarea de glicirizat de amoniu, noi am înregistrat hipotensiune ; este drept că ea a fost obţinută prin administrarea intravenoasă la pisică cloralozată şi, se pare că se realizează pe cale vagală, fiind inhibată de atropină.

De altfel, este posibil ca şi fenomenele de intoleranţă (adinamie, vomitare, defecare), provocate prin administrare intravenoasă la cîine, să fie tot datorită unei acţiuni vagale. Pe intestin izolat, însă, glicirizatul de amoniu se comportă ca un inhibitor al mişcărilor automate, iar în doză mare, chiar al tonusului intestinal.

În privinţa tolerabilităţii, se constată că, glicirizatul de amoniu administrat *per os* în doze relativ mari (2,7 g/kilocorp zilnic, timp de 10 zile la şobolani şi 0,630 g/kilocorp zilnic, timp de 15 zile la cîini) este suportat fără fenomene de toleranţă. Doze mai mari (5,4 g/kilocorp zilnic, timp de 10 zile), administrate la şobolani produc o mortalitate de 75%.

Asupra similitudinii de acţiune între glicirizatul de amoniu şi dezoxicorticosterona, am constatat, în experimentările noastre pe cîini, că doza totală de 7,8 g/kilocorp, administrată *per os* în decurs de 8 zile consecutive, înaintea operaţiei, nu a fost capabilă să menţină în viaţă cîinele suprarenalectomizat bilateral, supus unui regim constant hiperclorurat şi protejat prin penicilinoterapie.

Prin urmare, glicirizatului de amoniu nu i se poate atribui integral acţiunea substitutivă a hormonilor corticosuprarenali, fapt ce este în concordanţă cu datele recente din literatură (10, 11, 12). Acestea stabilesc că glicirizatul de amoniu îşi manifestă acţiunea sa similară cu dezoxicorticosterona numai în cazul cînd în organismul animalelor suprarenalectomizate există încă un rest minimal de suprarenale (suprarenalectomie insuficientă sau suprarenale aberante).

Preparatul debarasat de acid glicirizic se comportă ca un produs parasimpaticomimetic : scoboară tensiunea arterială la pisica cloralozată, scoborîrea fiind inhibată de atropină ; măreşte, o dată cu creşterea tonusului, mişcările peristaltice ale intestinului. Cunoscuta acţiune laxativă a sucului de licviriţie pare să se datorească componentelor din preparatul debarasat de acid glicirizic, deoarece ea s-a remarcat numai la animalele tratate cu această fracţiune şi nu la acelea cărora li s-a dat glicirizat de

amoniu. Administrarea ei colorează fecalele și urina în brun, colorație care apare după 24 de ore de la administrare, demonstrînd o eliminare rapidă a substanței și necesitatea unui tratament susținut.

Asupra acțiunii antiulceroase a preparatului debarasat de acid glicirizic putem relata următoarele:

Administrarea acestui preparat pe cale subcutanată a împiedicat în proporție însemnată apariția ulcerului experimental la șobolani. Stomacurile care au rămas intacte și cele care prezentau numai cîteva sufuziuni au fost în număr mare (19 animale din 28 = 68%) față de martori, ale căror stomacuri au prezentat în număr mare (19 animale din 30 = 63%) leziuni grave, ulcere perforate și penetrante. Administrarea *per os*, în doze repetate, a preparatului debarasat de acid glicirizic, înainte de efectuarea ligaturii pilorului, oferă o protecție slabă împotriva ulcerului experimental. Aceasta se explică prin acțiunea generală — și nu locală — pe care o are sucul de licviriție. Doza totală de 2 g/kilocorp, administrată subcutanat cu o zi înaintea ligaturii, și în ziua operației, a dat rezultate asemănătoare cu doza totală de 2,6 g/kilocorp, administrată subcutanat timp de 10 zile, înaintea operației.

Dacă în experimentarea noastră nu am obținut o protecție eficace prin administrarea *per os*, nu înseamnă că preparatul nu are acțiune pe această cale, ci se poate explica prin faptul că resorbția la nivelul stomacului este neglijabilă, iar produsul nu a putut intra în circulația generală din cauza întreruperii tractului digestiv la nivelul pilorului.

De asemenea, dacă nici după o administrare cronică *per os*, cu mult timp (8 zile) înaintea ligaturii pilorului, nu s-a asigurat o protecție suficientă, aceasta poate fi explicată prin faptul că eliminarea fracțiunii se face rapid. De altfel, eliminarea rapidă explică și faptul că o anumită doză, administrată subcutanat zilnic, o perioadă lungă de timp înainte de legarea pilorului, dă aceeași protecție ca și o cantitate egală administrată în doză unică în preziua ligaturii.

Sucul de licviriție total oferă o protecție slabă, iar glicirizatul de amoniu nu protejează apariția ulcerului experimental.

Alături de datele experimentale clinice, rezultatele obținute pînă în prezent ne-au putut dovedi eficacitatea preparatului de suc de licviriție debarasat de acidul glicirizic în ulcerul experimental la șobolani — provocat prin ligatura pilorului — și ne îndreptățește să-l considerăm ca un bun medicament antiulceros.

BIBLIOGRAFIE

1. REVERS F. E. — *Ned. Tydschr. Geneesk*, 1951, nr. 95, p. 120; *Prod. Pharm.*, 1951, nr. 6, p. 235.
2. MOLHUYSEN Y. A. și colaboratorii — *Lancet*, 1950, nr. 259, p. 381.
3. SCHULZE E., FRANKE R. — *Deutsch. Med. Wsch.*, 1951, nr. 76, p. 988.
4. NELEMANS-STAMPERIUS I. A. E., NELEMANS F. A. — *Acta Physiol. Pharm. Needrl.*, 1950, nr. 1, p. 198.
5. NELEMANS-STAMPERIUS I. A. E., NELEMANS F. A. — *Acta Physiol. Pharm., Needrl.*, 1950, nr. 1, p. 212.
6. HÖLLER H., SCHIRMER K. — *Wiener Med. Wsch.*, 1952, nr. 102, p. 423; *C.*, 1953, p. 1 208.
7. HENNEMANN H. și colaboratorii — *Die Pharmazie*, 1953, nr. 6, p. 463.
8. GROEN I. și colaboratorii — *New. Engl. J. Med.*, 1951, nr. 244, p. 471; *Fitoterapia*, 1951, nr. 22, p. 251.

9. GROEN I. şi colaboratorii — *J. of. Chem. Investig.*, 1952, nr. 31, p. 87.
10. SCHULZE E., FRANKE R., KELLER N. — *Deutsch. Med. Wsch.*, 1954, nr. 79, p. 716.
11. BORST Y. G. şi colaboratorii — *Lancet*, 1953, nr. 264, p. 657.
12. GALAL E. E. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1955, nr. 10, p. 305.
13. MENKYNA R. A. — *Bratislav Sekáské Listy*, 1954, nr. 33, p. 281 ; *C.A.*, 1954, nr. 48, p. 13 989.

РЕЗЮМЕ

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ ЛАКРИЧНОГО КОРНЯ

В. Мурешан, И. Симионович, А. Ботез, Санда Тэуту

Авторы исследовали фармакодинамическое действие двух препаратов, полученных из лакричного корня: препарат глициризата аммония и препарат очищенный от глициризиновой кислоты. Авторы установили в опытах на собаках, что глициризат аммония не изменяет обмена электролитов и что он не может предотвратить гибели собак, у которых были удалены оба надпочечника; следовательно, этому препарату нельзя приписывать заместительное действие гормонов коры надпочечников. Препарат очищенный от глициризиновой кислоты действует как парасимпатикомиметическое вещество с выраженным противоязвенным действием, препятствуя возникновению экспериментальной язвы у крыс.

RÉSUMÉ

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES PHARMACODYNAMIQUES CONCERNANT CERTAINS PRODUITS DE LA RACINE DE LICVIRITIUM

V. Mureşan, M. Simionovici, A. Botez, Sanda Tăutu

On a étudié l'action pharmacodynamique de deux produits obtenus de la racine de licviritium : le glycirisate d'ammonium et un produit débarassè de l'acide glycirisique. Les auteurs ont constaté, expérimentalement sur chien, que le glycirisate d'ammonium ne modifie pas le métabolisme des électrolytes et qu'il n'est pas à même de maintenir en vie le chien surrénalectomisé bilatéralement : en effet on ne peut pas lui attribuer l'action substitutive des hormones cortico-surrénales. Le produit débarassé de l'acide glycirisique se comporte comme un produit parasympaticomimétique, possédant une réelle action anti-ulcéreuse, empêchant l'apparition de l'ulcère experimental chez les rats.

SUMMARY

EXPERIMENTAL PHARMACODYNAMIC INVESTIGATIONS ON CERTAIN PREPARATIONS FROM RADIX LIQUIRITIAE

V. Mureşan, M. Simionovici, A. Botez, Sanda Tăutu

The authors have investigated the pharmacodynamic action of two products obtained from liquorice root : ammoniated glycyrrhizin and a preparation freed of glycyrrhizic acid. In experiments in dogs, the authors have shown that ammoniated glycyrrhizin does not alter the metabolism of electrolytes and that it is unable to preserve life in a bilaterally adrenalectomized dog ; a substitutive action of adrenocortical hormones can therefore not be attributed to this product. The preparation freed of glycyrrhizic acid behaves as a parasympatheticomimetic product. It displays an obvious anti-ulcer action, preventing the onset of experimental ulcus in rats.

ZUSAMMENFASSUNG

EXPERIMENTELLE PHARMAKODYNAMISCHE UNTERSUCHUNGEN VON PRÄPARATEN AUS RADIX LIQUIRITIAE

V. Mureşan, M. Simionovici, A. Botez, Sanda Täutu

Die Verff. untersuchten die pharmakodynamische Wirkung von zwei Präparaten aus Radix liquiritiae: Ammonium glykyrrhizicum und ein glykyrrhizinsäurefreier Stoff. Die Verff. konnten anhand von Versuchen an Hunden feststellen, dass das Ammonium glykyrrhizicum den Elektrolytenhaushalt nicht beeinflußt und nicht imstande ist, einen Hund mit beidseitiger Suprarenalektomie am Leben zu erhalten; diesem Stoff kann also die Substitutionswirkung der Nebennierenrindenhormone nicht zugeschrieben werden. Das glykyrrhizinsäureireie Präparat verhält sich wie ein parasympathikomimetischer Stoff mit offenbarer ulkusbekämpfender Wirkung, indem es die Entwicklung des experimentellen Geschwürs bei der Ratte aufhält.

*Norme de prelevare a probelor pentru analiză și importanța lor**

Conf. E. Pușcaru, farm. Paulina Grințescu

Problema prelevării probelor pentru analiza medicamentelor simple și complexe — în condiții precis stabilite și unanim acceptate — este de o deosebită importanță. De aceea am considerat utilă necesitatea stabilirii unor propuneri de prelevare a probelor, care să fie adoptate de toate instituțiile interesate.

Evident că în aceste norme nu pot fi cuprinse toate cazurile, însă în linii generale ele dau tehnicianului o orientare suficientă în diferitele situații care i se prezintă.

Normele care fac obiectul lucrării de față urmează a se aplica la: substanțe și preparate medicamentoase de natură minerală sau organică, vegetală sau animală, preparate galenice, produse finite, precum și prescripții magistrale.

Un aspect specific îl prezintă controlul prescripțiilor magistrale care se efectuează în farmacie. Deoarece în oficină se prepară medicamente în cantități mici, necesare bolnavului într-un timp determinat, normele de control vor trebui adaptate acestei situații.

În asemenea cazuri, controlul organoleptic se situează pe primul plan completat de controlul calitativ, uneori și cantitativ, efectuat la masa de analiză. Numai în cazuri de dubiu, proba se expediază unui laborator, pentru controlul analitic complet.

La prelevarea de probe, medicamentul se divide în trei părți: două exemplare le preia organul de control, proba justificativă rămînînd sigilată în păstrarea farmacistului-șef de unitate; dacă proba nu se poate împărți în trei, ea se divide în două, organul de control luînd o singură parte.

În vederea recepționării lor, substanțele și preparatele medicamentoase de orice natură se supun unei analize obligatorii, care constă dintr-un examen organoleptic și, ulterior, din controlul analitic.

Controlul organoleptic al unui lot sau șarjă se efectuează asupra unui număr determinat de ambalaje, după cum rezultă din tabelul I.

Verificarea organoleptică constă în:

— cercetarea integrității ambalajului (banderola de garanție, sigiliul);

*) Lucrare comunicată în Sesiunea științifică a Institutului de cercetări farmaceutice și controlul medicamentului, februarie 1955.

Tabelul I

Numărul de ambalaje dintr-un lot	Cantitatea verificată (în %)
100	10
101 — 500	5
501 — 1 000	3
peste 1 000	3+1

— verificarea inscripţiilor : denumirea şi forma produsului, seria de fabricaţie, numărul şarjei, al certificatului de calitate şi al termenului de valabilitate (la produsele cu dată de expirare) ;

— controlul etanşeităţii ambalajului : dopuri, capsule ;

— cercetarea omogenităţii şarjei, pentru a se stabili dacă există identitate între diversele ambalaje.

Un produs va fi considerat necorespunzător, atît în privinţa integrităţii ambalajului, cît şi a prezentării lui, atunci cînd se constată : coloraţie diferită de la un ambalaj la altul, impurităţi mecanice, sediment, miros sau gust nespecific, separarea părţilor componente, umiditate neconformă. Controlul analitic se execută după condiţiile prevăzute în Farmacopee, standarde, norme interne, caiete de sarcini sau instrucţiuni tehnice convenite la contractarea comenzii.

Pentru executarea determinărilor calitative şi cantitative, este necesar ca probele să fie luate în cantitate corespunzătoare şi să reprezinte în totalitate materialul care urmează să fie supus analizei.

Probele se iau pe lot sau şarjă de fabricaţie, conform indicaţiilor date în tabelul II.

Tabelul II

Numărul de ambalaje dintr-un lot	Numărul de ambalaje din care se iau probe parţiale
Pînă la 25	2 probe (din două ambalaje)
De la 26 pînă la 50	3 probe (din trei ambalaje)
De la 51 pînă la 100	4 probe (din patru ambalaje)
Peste 100	3 probe la % şi fracţiunea la % din acelaşi număr de ambalaj.
Peste 1 000	2 probe la %

Prelevarea probelor se face prin sondaj, din amabalaje intacte şi cu ustensile potrivite, în funcţie de forma şi consistenţa medicamentului :

— pipete (pentru preparatele lichide) ;

— sonde (pentru pulberi cu cristale mici şi pentru unguente) ;

— scafe (pentru substanţe sub formă de cristale mari) ;

— sonde sau scafe (pentru preparatele medicamentoase vegetale).

Pentru a se evita orice impurificare a probei, se va ţine seama ca materialele din care sînt făcute ustensilele, precum şi cele din care sînt confecţionate cutiile, borcanele sau sticlele în care se ambalează medicamentele prelevate, să nu fie atacabile de substanţa respectivă.

La umplerea sticlelor sau borcanelor se va lăsa un spaţiu liber de 1/20 din volumul recipientului.

Pentru probele de pulberi cristaline, unguente sau preparate vegetale prelucrate, sonda sau scafa se introduce în trei puncte diferite ale fiecărui lot, la diverse adîncimi, în aşa fel ca proba să fie scoasă din trei straturi.

La fel se procedează în cazul probelor cu cristale mari, care apoi se pulverizează fin, pentru obţinerea unei mase uniforme.

În cazul lichidelor tulburi sau cu sediment, ele se agită mai întîi bine, după care se ia imediat proba.

Probele prelevate (aşa cum s-a arătat) se amestecă pe hîrtii, în borcane sau sticle, după natura produsului, constituind proba medie a unui lot. Proba medie se omogenizează şi se divide în două părţi egale, după metoda sferturilor (STAS 1 850/1950). Fiecare din probe se introduce într-un ambalaj identic cu cel din care s-a prelevat produsul.

Din proba medie astfel pregătită se ia cantitatea necesară pentru trei analize.

În ce priveşte cantitatea de material pentru analiză, se va ţine seama de procentul de substanţe active din compoziţia produsului respectiv, de metodele analitice calitative şi cantitative la care va fi supusă proba, de natura conservării preparatului şi de o eventuală repetare a analizei, în cazul cînd rezultatul nu este concludent.

Pentru produsele standardizate se vor respecta normele de prelevare prevăzute în standardele respective.

Referitor la substanţele antibiotice (penicilină şi streptomicină), prelevarea probelor se va face conform proporţiilor indicate în tabelul III.

Tabelul III

Numărul de ambalaje dintr-un lot	Numărul de probe prelevate
De la 25 pînă la 50	1 probă (dintr-un ambalaj)
De la 51 pînă la 100	2 probe (dintr-un ambalaj)
De la 101 pînă la 500	4 probe (din patru ambalaje)
De la 501 pînă la 1 000	6 probe (din şase ambalaje)

Pentru aureomicină şi cloromicetină, numărul de probe este în funcţie de mărimea şarjei.

În ceea ce priveşte probele provenite din import sau din materialele stocate, acestea se vor lua după aceleaşi criterii, cu excepţia medicamentelor noi sau neintroduse încă în terapeutică la noi în ţară, care vor fi analizate pe baza cantităţii de probă sau mostră puse la dispoziţie.

Probele se păstrează în laborator cel puţin 6 luni (în afară de cele pentru care sînt prevăzute alte termene) ; ele se vor sigila şi vor purta următoarea inscripţie : denumirea completă şi calitatea produsului (tehnic, pur, farmaceutic) ; numele întreprinderii ; data prelevării ; cantitatea ridicată ; seria de fabricaţie ; semnătura persoanei care a luat proba.

Întrucît pentru identificarea şi dozarea fiecărui preparat farmaceutic trebuie ca proba să fie prelevată în funcţie de natura ei şi de conţinutul

în principii active, normele generale nu pot să dea indicații unitare asupra cantităților necesare pentru analiză.

De aceea, pentru substanțele prevăzute în Farmacopee, la prelevare se va ține seama de totalul cantităților necesitate de determinările cantitative și calitative, precum și de o eventuală verificare. În ceea ce privește produsele finite sau alte preparate, pentru acestea este necesar să se țină seama de indicațiile normelor sau instrucțiunilor speciale.

În scopul de a se stabili valabilitatea normelor, nu numai în cadrul Ministerului Sănătății și Prevederilor Sociale ci și pentru toate instituțiile de pe întreg teritoriul țării noastre, ele trebuie să fie discutate și aprobate de Comisia Farmacopeei, apoi comunicate unităților sanitare și farmaceutice.

După rezolvarea de comun acord a acestei prime probleme, se va putea trece la soluționarea treptată privind uniformizarea metodicei de control al medicamentului, sarcină care revine de asemenea Institutului de cercetări farmaceutice și controlul medicamentului.

BIBLIOGRAFIE

PERELMAN M. I., BRODSKI A. B. — Analiza formelor medicamentoase, Editura de stat, București, 1952.

* * * — Farmacopeea romînă, ediția a VII-a, 1956,

* * * — Farmacopeea U.R.S.S., ediția a VIII-a, 1952.

* * * — Farmacopeea ungară, ediția a V-a, 1954.

* * * — Farmacopeea S.U.A., ediția a XIV-a, 1950.

* * * — STAS R.P.R. I 850/1950.

НОРМЫ ВЗЯТИЯ ПРОБ ДЛЯ АНАЛИЗА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ

Е. Пушкару, Паулина Гринцеску

NORMES POUR LE PRÉLÈVEMENT DES MATIÈRES EN VUE DE L'ANALYSE ET LEUR IMPORTANCE

E. Pușcaru, Pauline Grințesco

NORMS FOR THE COLLECTION OF SAMPLES INTENDED FOR ANALYSIS AND THEIR IMPORTANCE

E. Pușcaru, Paulina Grințescu

VORSCHRIFTEN ZUR ENTNAHME VON PROBEN ZUR UNTERSUCHUNG UND IHRE BEDEUTUNG

E. Pușcaru, Paulina Grințescu

Reacții fizico-chimice care au loc la prepararea unor medicamente lichide

Farm. dr. **A. H. Opari**, studentă **Georgeta Chițoiu**

Lucrare executată în cadrul Cercului științific studențesc de la Catedra de farmacie galenică a Facultății de farmacie din București

În practica farmaceutică se ivesc adeseori dificultăți tehnice care, în cele mai multe cazuri, pot fi evitate dacă se ține seama de proprietățile fizico-chimice ale componentelor și de tehnica de preparare.

Pentru a ilustra această afirmație, vom prezenta cîteva din prescrip-

țiile medicale studiate de noi, care au ridicat asemenea dificultăți, indicînd totodată posibilitățile de rezolvare practică a lor.

1. Rp.	Iod	0,50
	Iodură de potasiu	1,00
	Lactoză	2,50
	Bicarbonat de sodiu	2,50
	Sulfatiazol	2,50
	Neosalvarsan	2,50
	Glicerină	50,00
	D.S. Extern	

La prepararea acestei prescripții au loc reacții chimice al căror efect este căutat din punct de vedere terapeutic.

Pentru precizarea procesului tehnologic și pentru a putea urmări și stabili mecanismul transformărilor care au loc, am preparat medicamentul în mai multe variante, folosind uneori și procedeul prin eliminare.

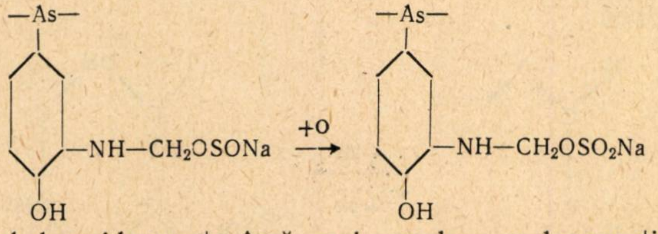
Variantele de preparare sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

COMPONENTELE	VARIANTE DE PREPARARE									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Iod	0,5	0,5	0,5	0,5	—	—	0,5	0,5	0,5	0,5
Iodură de potasiu	1,0	1,0	1,0	1,0	—	—	1,0	1,0	1,0	1,0
Lactoză	2,5	2,5	2,5	2.5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Bicarbonat de sodiu	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	—	2,5	—	—	2,5
Sulfatiazol pulbere	2,5	—	—	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	—	2,5
Neosalvarsan	2,5	2,5	2,5	—	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Glicerină	45,0	45,0	45,0	45,0	45,0	45,0	45,0	45,0	45,0	45,0
Sulfatiazol sodic (soluție 20%)	—	—	12,5	—	—	—	—	—	—	—
Sulfanilamidă	—	2,5	—	—	—	—	—	—	2,5	—

Analizînd reacțiile care pot avea loc între componente trebuie să arătăm că iodul provoacă oxidarea, în diferite faze, atît a lactozei și a sulfatiazolului, cît mai ales a neosalvarsanului.

Prin oxidarea neosalvarsanului, se formează produși toxici, probabil de tipul :



Procesul de oxidare este, însă, mai complex : au loc reacții secundare, care duc la formarea de produse cu toxicitate diferită, în funcție de con-

diţiile în care se desfăşoară reacţia şi după cum se întrebuinţează salvarsan sau neosalvarsan.

Trebuie să ţinem seama că soluţia apoasă de salvarsan are reacţie slab acidă, iar soluţia de neosalvarsan este neutră sau slab alcalină. Neosalvarsanul este suficient de stabil la pH uşor alcalin şi nu este precipitat din soluţie în prezenţă de bicarbonat.

Sub acţiunea iodului, prin oxidare, sulfatiazolul poate duce la formarea de derivaţi halogenaţi substituiţi, iar lactoza poate trece în acid mucic, acid oxalic sau acid formic, cu degajare de bioxid de carbon.

Luînd în considerare că toate componentele pot să reacţioneze chimic între ele şi ţinînd seama de observaţiile făcute la prepararea medicamentului în variantele arătate, recomandăm adoptarea următoarei tehnici de lucru :

Sulfatiazolul şi lactoza se triturează uşor cu 25 g glicerină. Separat, se dizolvă iodul în soluţia concentrată de iodură de potasiu şi se amestecă ambele soluţii. Din cauza vîscozităţii mediului, la temperatura obişnuită reacţia de oxidare a sulfatiazolului şi a lactozei se produce în timp. Separat, se face o suspensie cu bicarbonat de sodiu în 15 g glicerină ; apoi, amestecul se introduce treptat şi sub agitare peste primul produs, încălzit la maximum 30^0. Reacţia are loc cu degajare de bioxid de carbon. În faza următoare, neosalvarsanul se dizolvă în 2 ml apă, se amestecă cu restul de glicerină şi apoi cu celelalte componente. Preparatul prezintă un slab sediment, are culoare galbenă-portocalie şi se omogenizează prin uşoară agitare.

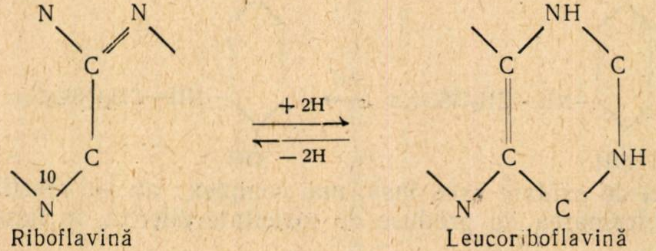
2. Rp.	Riboflavină	0,01
	Sulfat de zinc	0,03
	Adrenalină soluţie 1‰	XX pic.
	Acid boric	0,30
	Clorhidrat de efedrină	0,10
	Apă distilată	10 ml
	D.S. Extern (pentru ochi)	

Preparînd acest medicament prin dizolvarea componentelor solide în apă şi adăugînd în soluţia obţinută conţinutul unei fiole de riboflavină şi a XX de picături din soluţia de adrenalină 1‰, după cîtva timp se observă apariţia unei tulbureli şi, treptat, formarea unui precipitat alb gelatinos, care se separă.

Cunoscînd natura componentelor, ne-am dat seama că în soluţie au loc reacţii care produc modificări, atît în compoziţia, cît şi în aspectul preparatului.

Pentru a înţelege reacţiile care se produc, este necesar să amintim cîteva din proprietăţile fizico-chimice ale componentelor.

Riboflavina posedă un potenţial oxido-reducător care rezultă din reacţia reversibilă :



Soluţiile apoase de riboflavină sînt stabile la căldură în mediul neutru sau slab acid şi alterabile în mediul alcalin; de asemenea, ele sînt sensibile la lumină.

Soluţia de adrenalină este puternic acidă, avînd pH-ul 2,5 — 3; acidul boric este un acid foarte slab, iar clorhidratul de efedrină este o sare rezultată dintr-un acid tare şi o bază slabă (în apă, această substanţă disociază acid).

În farmacie, neputîndu-se folosi riboflavina sub formă de pulbere, se utilizează soluţia injectabilă 5‰, preparată de industria noastră de medicamente după formula:

Riboflavină	0,005
Acid salicilic	0,0035
Fosfat de sodiu	0,009
Salicilat de sodiu	0,076
Apă pînă la	1 ml

Ţinînd seama de proprietăţile fizico-chimice ale riboflavinei, se explică uşor prezenţa celorlalte componente în formula de preparare a soluţiei injectabile. Este vorba, în primul rînd, de mărirea solubilităţii în apă a riboflavinei şi, în al doilea rînd, de obţinerea unui pH favorabil păstrării integrale a acţiunii sale terapeutice.

Deoarece la prepararea soluţiei injectabile se întrebuinţează şi fosfat de sodiu, de la început am considerat că precipitatul se datoreşte fosfatului de zinc:

$$Na_2HPO_4 + ZnSO_4 \rightarrow ZnHPO_4 + Na_2SO_4$$

Pentru verificarea observaţiilor făcute de colegii din farmacii, am preparat medicamentul după tehnica menţionată şi am constatat apariţia unui precipitat.

Am studiat sistematic acest caz, pentru a stabili tehnica corespunzătoare prin care să se poată evita reacţiile dintre componente, menţinîndu-se în acelaşi timp integral acţiunea medicamentului. În cercetările noastre am folosit soluţia de riboflavină 5‰.

Variantele de lucru sînt notate în tabelul II.

Tabelul II

COMPONENTELE	VARIANTE DE PREPARARE				
	1	2	3	4	5
Riboflavină	0,01	—	0,01	0,01	0,01
Sulfat de zinc	0,03	0,03	—	—	—
Adrenalină soluţie 1‰	XX pic.	—	XX pic.	XX pic.	—
Acid boric	0,30	—	0,30	—	—
Clorhidrat de efedrină	0,10	—	0,10	0,10	0,10
Apă distilată	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Fosfat de sodiu	—	0,018	—	—	—

Luînd în considerare observaţiile făcute în timpul experimentării şi ţinînd seama de incompatibilitatea pe care o provoacă sulfatul de zinc, este necesar ca această substanţă să se scoată din formulă[1].

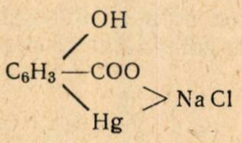
La preparare se foloseşte numai apă distilată proaspăt fiartă şi răcită şi, deoarece se întrebuinţează soluţii de riboflavină, din volumul prescris de apă se scade cantitatea corespunzătoare riboflavinei.

Eliberarea medicamentului se face în flacon de sticlă de culoare brună, prevăzut cu dop rodat. Se păstrează ferit de lumină.

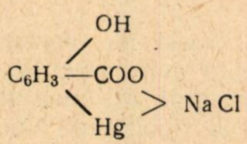
3. Rp.	Iod	1,00
	Acid salcilic	2,00
	Sulf	2,00
	Calomel	2,50
	Sulfură de carbon	25,00
	Alcool 75%	200,00
	D.S. Extern	

La prepararea medicamentului au loc următoarele reacţii : sulful şi calomelul se depun, fără a se putea dispersa nici chiar prin agitare puternică. Prin natura lor, aceste componente reacţionează uşor, rezultînd produse noi.

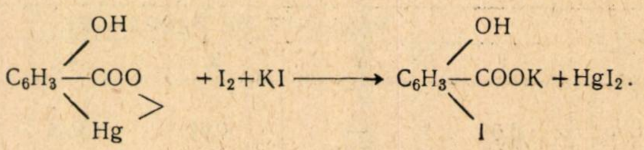
Iodul este un oxidant, iar acidul salicilic se poate combina cu mercurul, formînd compuşi de tipul :



care, în soluţie saturată de clorură de sodiu, formează prin încălzire o sare dublă :



sau, în prezenţa iodului şi iodurii de potasiu, formează acidul ortoiodsalicilic :



Calomelul este insolubil în apă şi în alcool, iar în mediu oxidant se transformă parţial în biclorură de mercur. Expus acţiunii iodului sau a vaporilor de iod trece într-un produs care este un amestec echimolecular de biclorură de mercur şi biiodură de mercur.

---

[1] În urma experimentării clinice, s-a constatat că eliminarea din formulă a sulfatului de zinc nu influenţează asupra acţiunii terapeutice a preparatului.

Pentru a evita, sau a întîrzia reacţiile dintre componente, am preparat medicamentul după mai multe variante, aşa cum sînt redate în tabelul III.

Tabelul III

COMPONENTELE	VARIANTE DE PREPARARE			
	1	2	3	4
Iod	1,00	1,00	1,00	1,00
Acid salicilic	2,00	2,00	2,00	2,00
Sulf	2,00	2,0J	2,00	2.00
Sulfură de carbon	25,00	25,00	25,00	25,00
Alcool 75%	200,00	200,00	200,00	200, 0
Iodură de potasiu	—	2,00	2,00	2,00
Sublimat corosiv	—	—	0,50	0,50
Calomel	2,50	2,50	—	—
Tinctură de saponaria	—	—	—	10,0

Pe baza experimentărilor efectuate, propunem următoarea tehnică de lucru: se dizolvă acidul salicilic în alcool, iodul în soluţie concentrată de iodură de potasiu, iar sulful în sulfură de carbon; calomelul se înlocuieşte cu 0,50 g biclorură de mercur, care se dizolvă (în prezenţa a 0,50 g clorură de sodiu) în 2 ml apă. În amestecul primelor trei soluţii, se adaugă soluţia de biclorură de mercur. În acest caz, prin absenţa calomelului, parte din reacţii sînt evitate şi coloraţia iniţială (roşu-violet) se menţine cel puţin 15 zile.

După această perioadă, coloraţia se stabilizează la galben. Dacă se înlocuiesc 10 g alcool cu 10 g tinctură de gipsofila (care se adaugă la sfîrşit), prin agitare componentele dau o suspensie omogenă.

Concluzii

În unele cazuri, prin asocierea anumitor substanţe care pot reacţiona între ele, rezultă compuşi insolubili, sau pot avea loc fenomene fizico-chimice nedorite, care scad sau schimbă acţiunea medicamentului. Dar, aşa cum rezultă şi din rezolvarea celor trei exemple prezentate în această lucrare, de cele mai multe ori dificultăţile tehnice pot fi evitate, dacă se ţine seama de proprietăţile fizico-chimice ale componentelor.

Pentru aceasta, însă, este necesară o temeinică pregătire profesională, atît a medicului care formulează prescripţia, cît şi a farmacistului care prepară medicamentul. La baza acestei pregătiri trebuie să stea cunoaşterea proprietăţilor fizico-chimice şi a acţiunii farmacodinamice a substanţelor care intră în compoziţia medicamentelor.

BIBLIOGRAFIE

BERAL H. STANCIU N. — Incompatibilităţi farmaceutice, Editura medicală, Bucureşti, 1955.

CHIOSA L., NEUMAN M. — Vitamine şi antivitamine, Editura medicală, Bucureşti, 1955.

GRINBERG L. D. şi colaboratorii — *Aptecinoe delo*, 1955, nr. 3, p. 14.

IONESCU-STOIAN P. şi colaboratorii — Incompatibilităţi farmaceutice, Facultatea de farmacie, Cluj, 1956.

IVANCENCO E. F. şi colaboratorii — *Aptecinoe delo*, 1955, nr. 5, p. 39.

KRAFT L., KATYSHYNE V. — *Doklad. Nauk,* 1954, nr. 1, p. 689.
OSADCENCO P. — Analiza calitativă a medicamentelor în farmacie, Editura de stat, București, 1953.
PERELMAN M., BRODSCHI B. — Analiza formelor medicamentoase, Editura tehnică, București, 1952.
POPESCU C. — Curs de farmacie galenică, Facultatea de farmacie, București, 1956.
SORU E. — Biochimie medicală, Editura medicală, 1953.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРИГОТОВЛЕНИИ НЕКОТОРЫХ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

А. Х. Опари, Жоржета Кицою

RÉACTIONS PHYSICO-CHIMIQUES AYANT LIEU AU COURS DE LA PRÉPARATION DE QUELQUES MÉDICAMENTS LIQUIDES

A. H. Opari, Georgeta Chițoiu

PHYSICO-CHEMICAL REACTIONS OCCURRING DURING THE PREPARATION OF FLUID DRUGS

A. H. Opari, Georgeta Chițoiu

PHYSIKOCHEMISCHE REAKTIONEN, DIE BEI DER HERSTELLUNG GEWISSER FLÜSSIGER ARZNEIMITTEL STATTFINDEN

A. H. Opari, Georgeta Chițoiu

---

*Substanțe incompatibile într-un medicament lichid**

Farm. **Z. Fîrșirotu**

Asocierea într-un medicament a diferitelor substanțe active poate duce, în unele cazuri, la reacții fizice sau chimice neprevăzute, care fac să scadă calitatea preparatului.

Aceste reacții, numite în general incompatibilități, au fost studiate — sub diferite aspecte — și la noi în țară.

În acest articol mă voi ocupa de una din prescripțiile medicale întîlnite la Farmacia nr. 38 din București și care, datorită reacțiilor posibile între componente, prezenta o dificultate de preparare.

Rp.	Bromură de calciu	5,0
	Bromură de potasiu	5,0
	Azotit de sodiu	0,3
	Clorhidrat de papaverină	0,5
	Corfilină	0,75
	Sirop de cloralhidrat	50,0
	Apă pînă la	300,0

Imediat după preparare, a apărut în soluție un precipitat abundent.

Reacțiile care pot avea loc între componente, în funcție de cantități, sînt următoarele :

Clorhidratul de papaverină, prin reacția sa acidă, duce la descompunerea azotitului de sodiu :

$$NaNO_2 + HCl \rightarrow NaCl + HNO_2$$

---

*) Referat susținut în cadrul Farmaciei nr. 38, București, la 25 septembrie 1956.

De asemenea, clorhidratul de papaverină reacționează, prin acidul clorhidric, cu etilendiamina din corfilină, ceea ce duce la precipitarea ambilor alcaloizi :

$$C_{20}H_{21}O_4N.HCl + (C_7H_8O_2N_4)_2.C_2H_4(NH_2)_2 \rightarrow$$

$$\rightarrow C_{20}H_{21}O_4N + 2\ C_7H_8O_2N_4 + C_2H\ (NH_2)_2.HCl$$

În Farmacopee se precizează că azotitul de sodiu este incompatibil cu bromurile. Considerînd că bromura de calciu și de potasiu sînt neutre, nu survin reacții de descompunere cu azotitul. În schimb, bromura de amoniu avînd o reacție slab acidă, se produce aceeași reacție de descompunere menționată.

În timp, cloralul hidrat se descompune, prezentînd o reacție acidă care ar putea antrena descompunerea azotitului. Pe de altă parte, mediul alcalin creat de corfilină — ca și reacția slab alcalină a azotitului de sodiu — poate antrena o parțială descompunere a cloralului hidrat din sirop, avînd ca urmare formarea de cloroform și formiat de sodiu.

În funcție de concentrația în bromuri, în soluție poate avea loc o salefiere a clorhidratului de papaverină, fenomen care este uneori prezentat ca o reacție de dublu schimb, cu formare de bromhidrat de papaverină.

Desigur, în amestecul dat nu se produc toate aceste reacții posibile ; reacția predominantă și vizibilă este numai aceea care are loc între corfilină și clorhidratul de papaverină.

Dacă în soluție s-ar fi aflat numai azotitul de sodiu și clorhidratul de papaverină, chiar în cantitățile prescrise, ar fi avut loc reacția de descompunere, însă aceasta este totdeauna evitată în practică, prin ordinea de dizolvare a componentelor.

În exemplul dat, corfilina se dizolvă alături de azotitul de sodiu, astfel încît este creat un mediu alcalin.

Ținînd seama de greutatea moleculară a clorhidratului de papaverină (gr.mol.375,84) și a corfilinei (gr.mol.456,46), în care etilendiamina (gr.mol.60) se află în proporție de circa 13%, reiese că raportul cantităților nu satisfac neutralizarea completă a etilendiaminei. Totuși, deoarece ambele componente (azotitul de sodiu și corfilina) pot să reacționeze cu acidul clorhidric, se înțelege că, parțial, pot avea loc ambele reacții.

În soluție, cloralul hidrat se descompune, prezentînd o reacție acidă care duce la descompunerea azotitului de sodiu. Cantitatea de soluție prescrisă urmează a fi consumată în circa 6 zile ; chiar dacă în timpul preparării nu se observă nici o reacție trebuie să se țină seama că ele pot avea loc în timp.

Față de aceste aspecte teoretice, medicamentul prescris ar putea fi preparat în următoarele variante :

1. Corfilina, clorhidratul de papaverină și azotitul de sodiu se prelucrează sub formă de pulbere divizată, în prezența unui diluant (lactoză) și se divide în XX de doze.

2. Ținînd seama că clorhidratul de papaverină este prescris într-o cantitate care nu depășește doza maximă pentru 24 de ore, el ar putea fi prelucrat sub formă de suspensie. Suspensia trebuie făcută, însă, numai cu papaverină bază, tocmai pentru a evita reacția dintre acidul clorhidric și celelalte componente. Deoarece în farmacie nu avem papaverină bază,

aceasta se poate realiza triturînd clorhidratul de papaverină cu o cantitate egală de bicarbonat de sodiu, în prezența a cîtorva picături de apă.

Avînd în vedere că în prescripție se află și bromura de calciu, această transformare nu este indicată, deoarece excesul de bicarbonat acționează mai departe cu ionul calciu:

$$CaBr_2 + 2\,NaHCO_3 \rightarrow CO_3Ca + 2\,NaBr + CO_2 + H_2O$$

Dacă, însă, în prescripție s-ar afla bromură de sodiu în locul bromurii de calciu, modul de lucru indicat ar fi corespunzător.

3. Prelucrarea componentelor în două flacoane separate. In primul flacon se dizolvă clorhidratul de papaverină în apă și se adaugă siropul de cloral.

Ținînd seama de cantitățile prescrise, alături de papaverină ar putea fi dizolvate și bromurile; obișnuit, însă, pentru a evita procesul de salefiere a papaverinei din soluție, bromurile se prelucrează separat.

In flaconul al doilea se dizolvă, deci, azotitul de sodiu, corfilina și bromurile în cantitatea de apă prescrisă și se adaugă sirop simplu.

Atunci cînd un medicament se prelucrează în două soluții separate, se recomandă ca volumul de lichid din fiecare flacon în parte să fie corespunzător volumului total (în cazul nostru, de 2 × 300 g).

Obișnuit, edulcorantul se repartizează în cele două soluții. In exemplul discutat, siropul de cloral putînd reacționa și el cu azotitul de sodiu, se adaugă în întregime alături de clorhidratul de papaverină, iar în soluția a doua se pune sirop simplu, sau se eliberează fără edulcorant.

Bolnavul trebuie instruit pentru ca să ia din ambele flacoane cantități egale, în dozele indicate.

Față de cele trei rezolvări, considerăm însă că cea mai bună soluționare a incompatibilităților din prescripția de mai sus este expedierea medicamentului în două flacoane.

Prezentarea unui medicament prescris într-o singură formă și într-o anumită cantitate, cu un anumit mod de administrare, într-o altă formă (de exemplu în două soluții, sau într-o soluție și într-o pulbere) și, implicit, cu un mod de administrare diferit, trebuie să fie legiferată, însă, pentru a se evita orice discuții cu medicul sau cu bolnavul.

BIBLIOGRAFIE

PAMFIL G. — Chimie farmaceutică, vol. I și II, Ed. Coleg. gen. farm., 1937 și 1938.

IONESCU-STOIAN P. și colaboratorii — Incompatibilități farmaceutice, Cluj, 1956.

* * * — Incompatibilități farmaceutice, broșură editată de Direcția generală farmaceutică, 1950.

STANCIU N., BERAL H. — Incompatibilități farmaceutice, Editura medicală, București, 1955.

MIHALOVICI A., BELCOT E., DAMIAN GH. — Receptura, București, Editura Bucovina, 1931.

* * * — Farmacopeea Romînă, ed. a VI-a și a VII-a.

НЕСОВМЕСТИМЫЕ ВЕЩЕСТВА ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Ф. Фыршироту

SUBSTANCES INCOMPATIBLES DANS UN MÉDICAMENT LIQUIDE

F. Fîrşirotu

INCOMPATIBLE SUBSTANCES IN A FLUID DRUG

F. Fîrşirotu

UNVERTRÄGLICHE BESTANDTEILE IN EINEM FLÜSSIGEN ARZNEIMITTEL

F. Fîrşirotu

Formule de calcul utile farmacistului practician

Farm. **L. Schreiber,** farm. **C. Köver,** Arad

Executarea precisă şi rapidă a unor operaţii farmaceutice, cum sînt: determinarea unei diluţii, majorarea sau micşorarea cantităţii totale dintr-o prescripţie, cu respectarea raporturilor dintre ingrediente, calcularea rezultatelor analitice etc., impune cunoaşterea temeinică a anumitor noţiuni matematice.

Bazaţi pe experienţa acumulată în cadrul Cabinetului pentru controlul medicamentului de pe lîngă Spitalul unificat din Arad, vom prezenta cîteva exemple de calcul şi formule matematice simple, a căror aplicare în practică ne-a ajutat mult în munca noastră.

Sînt foarte frecvente cazurile cînd trebuie să preparăm o soluţie diluată dintr-o soluţie de o anumită concentraţie.

Astfel, acidul clorhidric concentrat conţine conform Farmacopeei romîne VI, 35 g% HCl. Dacă trebuie să preparăm o soluţie cu un conţinut de 10 g% HCl, vom lua:

10 g HCl conc. (35 g%), care se diluează cu apă la 35 g, sau 100 g HCl conc. (35 g%), care se diluează cu apă la 350 g ş.a.m.d.

Dacă acidul clorhidric pe care îl avem în farmacie are numai 25 g%, pentru a se obţine un acid cu un conţinut de 10 g%, se vor lua 10 sau 100 g, care se diluează la 25 şi, respectiv, 250 g.

Se poate întîmpla să avem în farmacie un acid clorhidric cu o concentraţie mai mare decît cel oficinal, de exemplu: 36,4 g%. Din acesta vom prepara un acid clorhidric de 10 g% luînd 10 părţi acid concentrat, care se diluează la 36,4 părţi, sau 100 de părţi, diluate la 364 părţi.

Pentru a obţine din acid clorhidric 36,4 g% o diluţie de 6,5 g%, vom lua din acidul concentrat 6,5 sau 65 de părţi, pe care le vom dilua la 36,4 — respectiv 364 de părţi.

Din exemplele menţionate, se deduce o formulă simplă, cu ajutorul căreia, cunoscînd procentajul soluţiei concentrate, putem prepara precis şi rapid, fără calcule complicate, soluţii de diferite diluţii.

Conform acestei formule, vom lua din soluţia concentrată părţi sau grame egale cu procentajul soluţiei diluate dorite, iar această cantitate o vom dilua la părţile sau gramele care reprezintă procentajul soluţiei concentrate.

La Cabinetul de controlul medicamentului am avut de analizat unele probe a căror concentrație era inferioară celei prevăzute în F.R.VI. Astfel, am întîlnit uneori perhidrol cu o concentrație de 26 g% H_2O_2. Indicînd concentrația exactă și recomandînd formula de mai sus, farmaciile au preparat cu ușurință din acest perhidrol o apă oxigenată corespunzătoare, de 3 g%.

Procedeul constă din diluarea cu apă a 3 g perhidrol de concentrație 26 g% la 26 g, respectiv multiplul acestei cantități.

La fel se procedează pentru prepararea acidului acetic diluat, amoniacului, acidului lactic care diferă de cel oficinal, sau chiar pentru unele substanțe solide, unde F.R.VI prevede o anumită concentrație (de exemplu, bromură de calciu, care trebuie să conțină 75 g% substanță anhidră).

Formula pe care am prezentat-o se poate aplica și la calculul pentru diluarea alcoolului, operație atît de frecventă în farmacie: se măsoară alcoolul la volum și acesta se completează cu apă pînă la diluția dorită. De exemplu, dacă concentrația alcoolului din farmacie este de 95° și vrem să obținem un alcool de 70°, vom lua 70 ml alcool concentrat și-l vom dilua la 95 ml.

Deși în cazul alcoolului se înregistrează prin această metodă mici erori, datorită variației de temperatură și a lipsei de vase de măsurare adecvate, totuși diferențele sînt atît de minime, încît procedeul se poate aplica la receptură.

Menționăm că, în cazurile unde este nevoie de o precizie mai mare, se recomandă transformarea concentrației alcoolului din volume în grame la %, cîntărindu-se părțile componente (alcoolul și apa). Căutînd în tabele vom afla că, în cazul concentrației de 94,87% (exprimată în volume), îi corespunde o concentrație de 92,23% (exprimată în grame), iar alcoolului de 70% (în volume) îi corespunde 62,44% alcool (în grame).

Aplicînd formula de diluare, pentru a obține un alcool exact diluat la 70 g%, vom cîntări 62,44 g alcool concentrat și îl vom dilua cu apă la 92,23 g; în felul acesta, se elimină erorile minime survenite la măsurarea în volume.

Deoarece volumul obținut prin aplicarea acestei formule este determinat de cifra care reprezintă concentrația soluției ce trebuie diluată, volumul preparat de noi nu corespunde exact celui prescris în rețetă și nici capacității veselei din farmacie. În exemplul nostru, din 100 de părți acid clorhidric concentrat s-au obținut 364 de părți acid clorhidric 10%, deși poate ar fi fost necesare numai 300 de părți.

Să vedem cum se va proceda pentru a putea obține o cantitate determinată.

În acest caz, vom aplica regula de trei simplă care ne va conduce la expresia:

$300 \times 10 = n \times 36{,}4$ în care 300 = cantitatea soluției diluate necesare; 10 = concentrația aceleiași soluții; n = cantitatea de acid concentrat ce trebuie folosit pentru diluare, iar 36,4 = concentrația aceluiași acid.

De aici rezultă:

$$n = \frac{300 \times 10}{36{,}4} = 82{,}4 \text{ g}$$

În consecință, vom dilua cu apă 82,4 g acid clorhidric 36,4 g% la 300 g, pentru a obține exact 300 g acid clorhidric 10%.

Această formulă se poate aplica în toate cazurile cînd nu este indiferentă cantitatea soluției diluate obținute.

O altă metodă de calcul se aplică în cazurile cînd în farmacie avem o soluție sau un amestec de o concentrație mai mică decît cea necesară.

De exemplu, avem o apă oxigenată cu o concentrație de 1,8 g% H_2O_2, în loc de 3 g%. Se pune întrebarea cît perhidrol în concentrație de 29 g% trebuie să adăugăm pentru a obține o apă oxigenată cu o concentrație de 3 g%.

Pentru rezolvarea acestor cazuri, Cabinetul nostru a recomandat o formulă, prezentată și la cursurile de specializare și perfecționare a farmaciștilor:

a (b—c)
↘ b ↗
↗ b ↘ (a—b)
c

în care: *a* = concentrația soluției concentrate (perhidrol 29 g%); *b* = concentrația soluției la care dorim să ajungem (apă oxigenată 3 g%); *c* = concentrația soluției diluate (apă oxigenată 1,8 g%).

Inlocuind literele cu valorile corespunzătoare obținem:

29 (3—1,8) = 1,2 g perhidrol
↘ 3 ↗
↗ 3 ↘
1,8 (29—3) = 26 g apă oxigenată 1,8 g%
Total: 27,2 g apă oxigenată 3 g%.

Deci, la 26 g apă oxigenată 1,8 g% se vor adăuga 1,2 g perhidrol, obținîndu-se 27,2 g apă oxigenată 3 g%.

Această formulă este aplicabilă nu numai la soluții, ci și la amestecuri solide.

Astfel, dacă avem un extract de beladonă cu un conținut de 2,5 g% alcaloizi și un alt extract, care conține 0,7 g% alcaloizi, pentru a prepara extractul de beladonă de concentrația prevăzută în Farmacopee (1,5 g%), vom proceda în felul următor:

2,5 (1,5—0,7) = 0,8 g extract concentrat de beladonă
↘ 1,5 ↗
↗ 1,5 ↘
0,7 (2,5—1,5) = 1 g extract diluat de beladonă

Deci, vom lua 0,8 părți din extractul de beladonă 2,5 g% și o parte extract de beladonă 0,7 g%, obținînd astfel 1,8 părți extract de beladonă cu un conținut de 1,5 g% alcaloizi.

Această formulă se poate aplica ori de cîte ori dorim să obținem, din două soluții sau amestecuri de concentrații diferite, o soluție sau un amestec de concentrație mijlocie.

Matematica ne ajută și în cazurile, de altfel destul de frecvente, cînd trebuie să preparăm un medicament în cantități care diferă de cele menționate în prevederile manualelor farmaceutice.

Astfel, F.R.VI indică următoarea formulă pentru julepul gumos:

Gummi arabicum pulv.	10 g
Aqua aurantii florum	10 g
Sirupus simplex	30 g
Aqua	100 g
	Total: 150 g

Dar farmacistul poate avea o rețetă în care s-au prescris 200 g julep gumos. În acest caz, împărțim cantitatea prescrisă (200 g) cu cantitatea totală a ingredientelor prevăzute în Farmacopee (150 g). Cu cifra obținută din împărțire — numit factor de calcul — se va înmulți fiecare cantitate de ingredient, adică :

$$200 : 150 = 1{,}333$$

astfel :

$$10 \times 1.333 = 13{,}33$$
$$10 \times 1{,}333 = 13{,}33$$
$$30 \times 1{,}333 = 39{,}99$$
$$100 \times 1{,}333 = 133{,}30$$
$$\text{Total} = 199{,}95 \text{ g}$$

Pentru prafurile Bourget, formula indicată de Farmacopee este următoarea :

Natrium sulfuricum sicc.	2 g
Natrium phsophoricum sicc.	4 g
Natrium bicarbonicum sicc.	6 g
Total	= 12 g

Dacă într-o rețetă sînt prescrise 100 g din aceste prafuri, se împarte 100 la 12, iar cu rezultatul obținut (8,333) se înmulțește cantitatea fiecărui ingredient din formula de mai sus.

În concluzie, pentru a păstra proporțiile corespunzătoare între ingrediente, vom aplica această formulă în toate cazurile cînd trebuie preparată o cantitate de medicament diferită de cantitatea indicată în Farmacopee sau în alt manual.

Această metodă de calcul se poate aplica și la unele lucrări de chimie analitică.

Metodele și formulele prezentate în acest articol nu necesită cunoștințe matematice speciale ; ele pot fi folosite de fiecare farmacist, aplicarea lor ușurîndu-i în bună măsură munca de fiecare zi.

РАСЧЕТНЫЕ ФОРМУЛЫ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ФАРМАЦЕВТА

Л. Шрайбер, К. Кевер

FORMULES POUR LE CALCUL, UTILES AU PHARMACIEN PRACTICIEN

L. Schreiber, C. Köver

CALCULATION-FORMULAE USEFUL FOR THE PHARMACEUTICAL PRACTITIONER

L. Schreiber, C. Köver

NÜTZLICHE RECHENFORMELN FÜR DEN PRAKTISCH TÄTIGEN APOTHEKER

L. Schreiber, C. Köver

Despre unele probleme actuale ale profesiunii farmaceutice

Farm. M. Sintescu

La una din şedinţele Societăţii ştiinţelor medicale din anul 1955, conf. E. Puşcaru menţiona, ca o preocupare principală a forurilor de conducere, „analizarea cauzei migrării farmaciştilor în alte profesiuni". Această idee mi-a fost reamintită de articolul intitulat „să creăm farmaciştilor condiţii corespunzătoare pentru desfăşurarea muncii lor tehnice", semnat de farm. Elvira Gavrilescu şi apărut în revista „Farmacia" nr. 5 din 1956.

Într-adevăr, autoarea are dreptate atunci cînd consideră că unele aspecte negative ale muncii noastre constituie motive care determină pe mulţi tineri bine pregătiţi, ca şi pe numeroşi colegi farmacişti, să ocolească această profesiune, atunci cînd li se oferă „ocazia" schimbării locului de muncă. În acest articol aş vrea să mă ocup de cîteva dintre aspectele prezentate de farm. Gavrilescu, considerînd că ar fi bine ca, atît colegii, cît şi forurile de conducere să participe la discuţia deschisă de revista „Farmacia" în jurul problemei poziţiei farmacistului în ţara noastră. Asemenea discuţii vor putea aduce în mod evident o precizare a profilului farmacistului practician, mai corespunzător pregătirii sale şi mai apropiat de al celorlalte specialităţi înrudite. Acest fapt ar crea, pe de o parte un suport moral celor care s-au dedicat profesiunii farmaceutice, iar, pe de altă parte, ar influenţa — sînt sigur — îmbunătăţirea continuă, atît a calităţii medicamentului preparat în oficină, cît şi a deservirii populaţiei cu medicamente.

Parte din deficienţele existente în munca noastră au fost arătate la diferite consfătuiri sau expuse în articole, dar, pînă în prezent, nu li s-a dat încă o rezolvare practică evidentă, din care să rezulte în primul rînd preocuparea pentru ridicarea prestigiului profesiunii noastre.

În această privinţă, se pare că ar exista un cerc vicios : mare parte dintre farmacişti se dezinteresează de îmbogăţirea cunoştinţelor însuşite în facultate, întrucît aceasta nu le-ar aduce nici o rezolvare practică a situaţiei actuale, pe de altă parte, cei care reprezintă interesele profesiunii noastre ne lasă adeseori să înţelegem că, prin natura activităţii lor, farmaciştilor nu li se pot crea alte condiţii de muncă. După părerea mea, nici una din aceste poziţii nu este integral justă şi deci se impune continuarea cu toată seriozitatea a încercărilor, manifestate în ultimii ani, de ieşire din această situaţie.

Această obligaţie se impune cu atît mai mult cu cît cele mai numeroase din problemele acute ale profesiunii noastre se nasc şi continuă să trăiască în oficină, acolo unde îşi desfăşoară activitatea majoritatea farmaciştilor. În acest sens este demnă de reţinut experienţa ultimilor ani, din care reiese că, alături de avîntul luat de folosirea medicamentelor condiţionate, prac-

tica medicală nu renunță la receptură ci — dimpotrivă — se sprijină tot mai mult pe ea. Acest fapt demonstrează progresul practicii farmaceutice și întărește convingerea că, în prezent, toate preocupările trebuie axate spre rezolvarea dificultăților care mai frînează dezvoltarea acestui sector.

Desigur, nu se poate trece cu vederea că, în două rînduri, forurile conducătoare s-au preocupat de salarizarea farmaciștilor, ținînd seama de cantitatea și calitatea muncii depuse. De asemenea, credem că în cel mai scurt timp va fi îndeplinită încă una din cele mai justificate doleanțe ale farmaciștilor practicieni : efectuarea programului în continuare. Este de dorit ca programul fragmentat, cunoscut sub numele de „program normal" să rămînă numai o amintire neplăcută.

Totuși, așa cum arătam la începutul articolului, mai sînt o serie întreagă de aspecte care trebuie analizate și la rezolvarea cărora este necesar să ne dăm cu toții aportul.

Unul dintre acestea, pe care-l consider foarte important, îl constituie volumul de muncă pe care este obligat să-l depună practicianul în orele sale de serviciu. In prezent, în marea majoritate a farmaciilor din mediul urban, colectivele nu mai pot face față în mod normal cererii publicului, existînd întîrzieri în executarea rețetelor, cozi în farmacie și un ritm de muncă epuizant.

Disproporția care s-a produs între dezvoltarea volumului de desfacere a medicamentelor prin farmacii și creșterea numărului de cadre se accentuează mereu, fapt care determină nemulțumiri în rîndul bolnavilor, reclamînd în același timp un efort din ce în ce mai mare din partea farmaciștilor. Și să nu uităm că, pe lîngă uzura cadrelor, pot interveni erori, pentru care, în condițiile arătate, nu putem acuza totdeauna pe farmacist, deși din punct de vedere legal acesta poartă toată răspunderea muncii sale.

Deși propunerea farm. E. Gavrilescu, care preconizează reprofilarea farmaciilor ca unități în care să se execute numai rețete, ar rezolva în parte problema lipsei de cadre farmaceutice, totuși, nu sînt de acord cu aceasta, deoarece cred că s-ar produce dezorientarea publicului și, deci, o defectuoasă asigurare a asistenței cu medicamente. Sînt însă de părerea autoarei în ceea ce privește eliminarea definitivă a articolelor cosmetice din farmacii, cu excepția recepturii cosmetice. De asemenea, cred că ar putea fi extinse în diferite centre aglomerate din orașe punctele farmaceutice (chioșcurile de astăzi a căror denumire o găsim necorespunzătoare). Cu ajutorul acestor forme de deservire și al drogheriilor s-ar putea realiza o descongestionare a farmaciilor și o mai bună aprovizionare a populației cu specialități de uz curent și articole cosmetice. (În cazul cînd Ministerul Comerțului intenționează însă să desfacă prin unitățile sale speciale, sau prin cele de textile și debite, întregul asortiment de produse cosmetice, problema existenței drogheriilor trebuie hotărîtă la nivelul celor două ministere.)

Totuși, dacă prin încadrarea noilor absolvenți în producție, prin eliminarea definitivă a cosmeticelor din farmacii și prin extinderea punctelor farmaceutice din orașe nu se poate rezolva integral problema insuficienței numerice a cadrelor, considerăm utilă completarea schemelor cu posturile efectiv necesare și ocuparea lor, acolo unde nu este posibil altfel, prin cumulare de jumătăți de normă. Desigur, aceasta nu constituie o rezolvare corespunzătoare și nici nu trebuie generalizată, dar, prin analogie cu sectorul medical sînt de părere că ar fi bine să fie aplicată în cazurile de absolută nevoie, pentru mai multe motive :

a) S-ar rezolva, la un moment dat, carența numerică de cadre, fapt din care ar rezulta o mai rapidă deservire a publicului.

b) Ar exista mai multă operativitate în îndrumarea punctelor farmaceutice a căror existență ar trebui să constituie criterii obiective pentru stabilirea schemelor. Nu este normal ca, pe lîngă concediile de odihnă și cele de boală, care și așa sînt destul de numeroase, asupra colectivului unității și a publicului să se resfrîngă și descompletările impuse de îndrumarea punctelor farmaceutice și de alte diferite detașări.

De asemenea, sînt de părere ca o parte din aceste jumătăți de normă să fie ocupate de farmaciștii care activează în învățămîntul superior, în laboratoare și în posturile de conducere. Rezultatele pozitive ar fi multiple: acești farmaciști vor putea ajuta în mod direct la ridicarea nivelului științific al colegilor practicieni, ar avea posibilitatea menținerii unei legături directe cu profesiunea, ar exista mai multă operativitate în muncile de conducere, prin cunoașterea nemijlocită și la timp a problemei terenului etc. Și, bineînțeles, în urma acestui contact, practicienii din unități ar căpăta mai multă încredere în forțele lor, ar avea posibilitatea lărgirii cunoștințelor științifice legate de practica zilnică și, în sfîrșit, ar da o mai bună rezolvare problemelor tehnice sau organizatorice care îi preocupă.

Sînt convins că unitățile mari ar putea deveni, pentru Catedra de farmacie galenică și secțiile corespunzătoare din Institut, ceea ce sînt clinicile pentru unele discipline din învățămîntul medical: „baze experimentale".

Dar problema necesității de cadre nu se termină aici. Consider că este absolut necesar să se mărească numărul cadrelor auxiliare (laboranți, casieri și îngrijitori), pentru ca farmaciștii să nu mai fie nevoiți să presteze munci pentru care nu au fost pregătiți. După cum în spital medicul nu face injecțiile și nu împarte medicamentele la patul bolnavului, tot așa nu este normal ca farmacistul să efectueze diviziuni pentru vînzarea manuală, să-și spele mojarele, să descarce coșurile cu medicamente, sau să încaseze banii (ceea ce astăzi se întîmplă destul de frecvent). Un număr corespunzător de laboranți bine pregătiți vor putea ajuta la defectură și chiar la receptură, iar îngrijitorilor — și aceștia în număr suficient — le-ar rămîne ca sarcină principală menținerea curățeniei, sub toate aspectele.

Recunoaștem că introducerea mobilierului modern, a mașinilor de casă, repartizarea contabililor la unități și reducerea unora dintre evidențe și situații centralizatoare au contribuit, în oarecare măsură, la mărirea productivității muncii.

Totuși, nu s-a făcut totul în această direcție: mai există localuri necorespunzătoare, lipsuri de aparatură și ustensile, prea puține mașini de casă (și multe din acestea defecte) halate prea uzate. De asemenea, va trebui continuată problema simplificării (ca număr și conținut) a evidențelor și situațiilor care se execută în farmacii, precum și stabilirea, printre altele, a unui formular de inventar alcătuit, pe cît mai puține grupe și în ordine strict alfabetică.

Deși sînt relativ tînăr în profesie, aș vrea să-mi spun punctul de vedere și în mult discutata problemă a menținerii nivelului științific al farmaciștilor practicieni, precum și referitor la instituirea unor concursuri pentru promovarea lor în diferite posturi de conducere.

În această privință, opiniile sînt diferite, după locul de muncă pe care îl ocupă farmacistul căruia i se solicită părerea. Astfel, farmaciștii din învățămîntul superior sau din instituțiile de cercetare au tendința de a con-

sidera pe colegii lor practicieni ca fiind lipsiţi de orizont şi de pregătire ştiinţifică, datorită planului economic în care este încadrat sectorul farmaceutic, ca şi actualul sistem premial; parte din cadrele de conducere, începînd cu şefi de unităţi şi mergînd pînă la Direcţia generală farmaceutică, consideră că unicul scop al farmaciilor este îndeplinirea planului şi efectuarea unui cît mai mare număr de reţete; în sfîrşit, farmaciştii practicieni recunosc rămînerea în urmă a nivelului lor teoretic, acuzînd de aceasta, atît lipsa de perspectivă a profesiunii, cît şi epuizarea fizică rezultată în urma orelor de serviciu (mai ales dacă se ţine seama că în sectorul nostru cel mai mare procent de cadre îl reprezintă femeile).

Desigur, permanentele progrese terapeutice, mărirea arsenalului medicamentos, precum şi nivelul sanitar mereu crescînd al populaţiei ne pun în situaţia de a nu mai corespunde rolului pe care îl avem, atunci cînd ne mărginim numai la aspectul cantitativ al muncii noastre. Este adevărat că planul constituie o sarcină de stat şi trebuie să contribuim cu toţii la îndeplinirea lui. În preocuparea practicianului, însă, alături de planul economic, trebuie să existe în aceeaşi măsură şi aspectul ştiinţific al muncii sale, efectuarea unui medicament de calitate, prezentat corect şi, la nevoie, însoţit de toate lămuririle cerute de bolnav.

Un farmacist veşnic aglomerat, cu cozi în farmacie şi zeci de reţete ce îşi aşteaptă rîndul, va avea prea puţin timp pentru a se concentra la efectuarea unei noi reţete şi prea reduse posibilităţi de a lămuri bolnavul, aşa cum acesta aşteaptă şi cum are dreptul.

Dacă ne gîndim la învăţămîntul farmaceutic, care a fost şi devine din ce în ce mai complex, este greu de presupus că un practician va continua, după terminarea facultăţii, să mai citească în egală măsură Chimie şi Botanică, Galenică şi Fizică, Anatomie şi Contabilitate ş.a.m.d. Şi chiar dacă ar face aceasta, el nu ar profita prea mult, iar „nivelul ştiinţific" va continua să fie considerat ca „foarte scăzut".

De aceea, socotim că această situaţie nu se va putea remedia prin afirmarea periodică a celor de mai sus, ci prin schimbarea prismei de orientare a profesiunii farmaceutice.

În acest sens, sînt de părere că practica farmaceutică propriu zisă, unde activează majoritatea farmaciştilor, trebuie privită ca o specialitate a profesiunii, similar specialităţilor medicale. Ca obiecte de bază ale acestui profil, apreciez ca necesare, în primul rînd: tehnica farmaceutică, farmacologia (cu noţiuni complete de farmacodinamie, posologie, indicaţii şi contraindicaţii, medicamente finite noi), organizare farmaceutică, precum şi noţiuni de chimie analitică practică. Desigur că pe practician îl vor preocupa şi celelalte probleme legate de disciplinele învăţate în facultate, dar numai în măsura în care acestea au legătură directă cu domeniul său de activitate, după cum şi un medic practician oftalmolog se interesează numai tangenţial de probleme de ortopedie, sau un radiolog de metodele utilizate în domeniul analizelor medicale.

Cu acest profil, farmacistul practician va putea să-şi desăvîrşească pregătirea profesională, va corespunde la locul său de muncă (şi sub raportul teoretic legat de activitatea zilnică), iar poziţia lui socială şi ştiinţifică va fi consolidată.

Una din posibilităţi ar fi aceea ca farmacistul practician, după împlinirea a 5 ani de activitate profesională (din care cel puţin 3 în oficină), să urmeze cursurile de specializare cu o durată de 3—6 luni, în tehnică far-

maceutică. Promovarea examenului de absolvire a acestor cursuri, să-i confere gradul de „specialist" în tehnică farmaceutică.

După împlinirea a 10 ani de activitate profesională (din care cel puţin 7 în oficină), farmacistul specialist, fie în urma cursurilor de perfecţionare de 2—3 luni, fie în urma unui examen în funcţie de locurile vacante, să obţină titlul de „farmacist principal".

In mod corespunzător, această schemă s-ar putea aplica şi farmaciştilor care lucrează în altă specialitate a profesiunii noastre (tehnică industrială, plante medicinale, chimie analitică).

Farmaciştii care, după primii 5 ani de activitate, ar dori să-şi schimbe profilul prin cursurile de specializare, să poată face aceasta promovînd în prealabil un examen teoretic în direcţia noii specialităţi alese. De asemenea, aceştia — pentru obţinerea titlului de farmacist principal — vor trebui să aibă o activitate de cel puţin 5 ani în noua specialitate.

Farmaciştii şefi de unităţi, ca şi cei din alte posturi de conducere, ar urma apoi să fie numiţi, prin alegere, dintre farmaciştii principali.

Aceste examene şi cursuri vor încadra de la început pe tînărul farmacist absolvent într-o profesiune în care munca practică de fiecare zi trebuie să fie împletită cu pregătirea teoretică permanentă, numai astfel putînd ajunge în diferite funcţii, remunerate cu o salarizare superioară.

In concluzie, îmi exprim convingerea că funcţionarea normală a farmaciilor este condiţionată de încadrarea lor cu un număr suficient de farmacişti — muncitori intelectuali cu înaltă calificare — ajutaţi în activitatea lor de laboranţi bine pregătiţi.

Sînt sigur că atunci cînd deficienţele de mai sus vor fi cel puţin în parte remediate, cînd practica farmaceutică va fi considerată sub toate aspectele ca o specialitate bine definită, iar elementele mai bine pregătite promovate în munca lor, se vor realiza premisele pentru ca farmacistul să nu mai părăsească cu atîta uşurinţă profesiunea, ci să caute să-şi aducă din plin valoroasa sa contribuţie la mersul înainte al acestei profesiuni.

Şi, mai ales, nu trebuie să uităm că la consolidarea profesiunii noastre sîntem datori să contribuim fiecare din noi toţi, indiferent de funcţia şi locul de muncă pe care îl ocupăm în prezent.

О НЕКОТОРЫХ СОВРЕМЕННЫХ ПРОБЛЕМАХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОФЕССИИ

М. Синтеску

CONCERNANT CERTAINS PROBLÈMES ACTUELS DE LA PROFESSION PHARMACEUTIQUE

M. Sintesco

ON CERTAIN TORICAL PROBLEMS IN CONNEXION WITH THE PHARMACEUTIC PROFESSION

M. Sintescu

ÜBER AKTUELLE FRAGEN DES APOTHEKERBERUFES

M. Sintescu

Scurtă privire istorică asupra farmaciei Casei Sf. Spiridon din Iaşi

Farm. **T. Wechsler**, farm. dr. **C. Ichim**, **Gh. Băileanu**, Iaşi

În cursul anului 1956 s-au împlinit 200 de ani de neîntreruptă activitate a Spitalului clinic orăşenesc de adulţi din Iaşi, fost al aşezămintelor Casei Sf. Spiridon.

În cadrul Spitalului Sf. Spiridon din Iaşi, despre care am considerat interesant să prezentăm cîteva date istorice, a funcţionat una din cele mai vechi farmacii din Moldova.

La începutul secolului al XVIII-lea, majoritatea spiţerilor care practicau profesiunea în Principatele noastre se aflau în serviciul personal al domnitorilor şi prima lor obligaţie era aceea de a-i sluji cu credinţă. În activitatea lor profesională, spiţerii se conduceau după prevederile cuprinse în pravile.

După 10 ani de la înfiinţarea Spitalului Sf. Spiridon, la spiţeria acestui aşezămînt apare primul post de farmacist, introdus prin hrisovul de organizare a spitalului, dat de Grigore Alexandru-Ghica la 13 iunie 1765 (1).

„... Aşişderea şi cu spiţeria deosebită şi numită a spitalului care nici odinioară să nu fie părăsită, nici poprită de către orice doftor ce se va întîmpla după vreme ; precum şi pentru spiţerie se va arăta mai jos orînduirea ei pre larg" ...

„... Douăzeci şi cinci lei să aibă a lua pe totă luna rînduitul spiţer al spitalului, anume Andonie Faierman, afară din alte mile ce va ave cu deosebit hrisov, carele din rîvna sa cu totul la sfinţitul locaş al Sf. Spiridon după cum s-au legat cu zapisul seu ce au dat ca spiţeria să o facă pe toată cheltuiala lui după rînduială şi tote doftoriile şi alte sinerga halaturi ale spiţeriei să rămîie după săvîrşirea sa a spitalului moştenire desăvîrşit şi să rînduiască alt spiţer vrednic după tocmeala şi orînduiala ce vor socoti epitropii"...

Vedem, deci, că primul spiţer al Spitalului Sf. Spiridon a fost Andonie Faierman, anagajat pe viaţă, cu toate materialele lui.

El era obligat să furnizeze bolnavilor medicamente de bună calitate, iar preţul de cost trebuia să fie achitat de epitropie.

Andonie Faierman avea îndatorirea să ţină o calfă (ucenic) pentru învăţătură, precum şi patru scutelnici, pentru nevoile spiţeriei (1).

Este interesant să menţionăm ideile progresiste pe care le conţine sub acest aspect hrisovul domnesc care se îngrijeşte de formarea unui personal calificat medico-farmaceutic.

Într-adevăr, după ce introduce funcţia de medic ajutor (giovanul sau gerahul al II-lea), documentul lui Grigore Ghica, obligîndu-l pe acesta să primească învăţătură de la gerahul I, impune aceleaşi obligaţii şi pentru serviciul spiţeriei, îndatorînd pe Andonie Faierman

„să aibă a ţine şi o calfă la spiţerie care să fie învăţat pe deplin ca orişicînd ar lipsi la vreo trebuinţă a sa Andonie să poarte de grijă calfa sa ca şi însuşi el".

În ceea ce privește medicația folosită, farmacia se aproviziona cu diferite ierburi, miere, șofran, vin, făină, trandafir uscat și ars etc.

În timpul ciumei de la 1770, după moartea lui Faierman, urmează ca spițer și gerah la Spitalul Sf. Spiridon, I. Lochman.

Despre clădirea în care era instalat Spitalul Sf. Spiridon, medicul armatei rusești, dr. Gustav Orraeus, ne arată în lucrarea sa intitulată „Descriptio pestis quae anno 1770 in Iassia et 1771 in Moscova grassata est" că acest așezămînt avea mai multe încăperi, două fîntîni, un zid înalt împrejmuitor și o farmacie destul de bine înzestrată.

Un alt hrisov, dat la 1 august 1785 de Alexandru I. Mavrocordat, și care reprezintă statutele Casei Sf. Spiridon (1), se ocupă cu reorganizarea farmaciei acestui spital, scutind de vamă medicamentele aduse din alte țări pentru nevoile farmaciei.

Unul din cele mai importante hrisoave de la sfîrșitul secolului al XVIII-lea este dat de Constantin Al. Ipsilanti, la 10 decembrie 1799.

Prin acest act legislativ se acordă Epitropiei Sf. Spiridon dreptul de exclusivitate pentru spițeria spitalului pe tot cuprinsul orașului, însoțind această dispoziție de aspre sancțiuni.

„... Nici să fie volnic ori doftorul Curții, ori doftorul poliției, nici altul nimeni a deschide altă spițerie fără numai mănăstirea Sf. Spiridon să aibă a ține spițerie de doftorii de vînzare. Iar de n-ar fi din destul o spițerie și a fi trebuință pentru îndestulare și lesnire norodului și de altă spițerie, altul nimene volnic a deschide spițerie să nu fie, ci numai mănăstirea aceasta, prin marafetul epitropilor să fie volnic a deschide ,și al doile și al treile spițerie, de a fi trebuință la locurile unde s-ar socoti și de ar și fi îndrăznit cinevași ori doftorul poliției, ori doftorul Curții sau oricine ar fi a deschide o spițerie peste hotărîrea noastră, dăm Domnia mea volnicie epitropilor ce se vor afla să răsipească ace spițerie și toate doftoriile să le ie fără nici o plată, să li dee la spițerie cum și unii din doftorii din gerahi, ce obișnuiesc a ține doftorii prin casele lor, hotărînd domnie me ca să fie împiedicați și popriți de a ține doftorii prin casele lor, ce fără ște cine avînd trebuință de doftorii să rînduiască prin rățetă și să ia de la spițeria spitalului Sf. Spiridon, după tarifa ce s-a așezat cu preț mai gios"... (2).

Sub administrația rusă, între 1806 și 1812, la farmacia Casei Sf. Spiridon funcționează spițerul Luca Niculaev Italinschi, care primește de la Visteria Divanului, pentru servicii suplimentare, leafă de 120 lei pe 3 luni.

În 1830, în urma stăruințelor protomedicului Mihai Zota și a ștabdoctorului militar Iacob Cihak, se înființează la Iași Societatea de medici și naturaliști. În actul de fondare al Societății, de la 11 ianuarie 1830, figurau, pe lîngă medicii Casei Sf. Spiridon, și farmaciștii St. Silvanschy, Iacob Lochman și Anton Abrahamfy, precum și alte personalități.

În prima lui acțiune pe tărîm farmaceutic, doctorul Zota a căutat să stimuleze interesul farmaciștilor pentru cultivarea ierburilor indigene, în scopul ca acestea să servească la obținerea de medicamente al căror preț să fie mai redus decît taxa vamală. Datorită însă obstacolelor care s-au ridicat în înfăptuirea hotărîrii luate, doctorul Zota a trecut această sarcină asupra comisiei medicilor care urma, prin observații și experiență, să se inițieze și să dirigueasca cultivarea ierburilor de leac (3).

Epitropia Spitalului Sf. Spiridon a susținut progresul culturii farmaceutice. Medicii Casei Sf. Spiridon care figurau în conducerea Societății de medici și naturaliști, au determinat pe dr. C. Vîrnav să editeze prima revistă medicală romînească „Povățuitorul sănătății și a economiei, foaie periodică pentru poporul romînesc", care apare la 1 martie 1844 și unde

se găsesc menţionate, printre altele, diferite leacuri şi reţete, împreună cu modul lor de administrare.

De asemenea, Epitropia Spitalului Sf. Spiridon a iniţiat şi a contribuit materialiceşte la traducerea din limba greacă a volumului de medicină practică al lui Dionisie Piu Tesarianu (1849), unde sînt redate 363 de boli cu prepararea medicamentelor utile în vindecarea lor.

ДОКТОРІЛОРЪ
сеаѕ
МЕДІЧІНА ПРАКТІКЪ
Архімандрітул ші Докторул de medечінъ
Dionicie Піру Тесаліанул
Пост. D. Корнеа.
ТОМЪЛ I.
Іашіі.
1849.

În acea vreme, medicamentele Spitalului Sf. Spiridon erau procurate de spiţerul Iacob Verujinschi, de care însă doctorii Casei nu erau mulţumiţi (4).

Din acest motiv, el a fost înlocuit cu farmacistul Abrahamfy care s-a ocupat cu procurarea medicamentelor pentru spital, pînă în anul 1853.

Urmaşul farmacistului Abrahamfy a fost Stenner, care, după ce şi-a luat doctoratul la Viena, a fost chemat în ţară de dr. Ludwig Steege, medic primar al Casei Sf. Spiridon şi numit prim farmacist al Epitropiei Sf. Spiridon. În această funcţie el a activat pînă în 1890, cînd a fost pensionat.

Văzînd „risipa ce se face cu prescrierea doctoriilor", la 12 ianuarie 1860 Epitropia Spitalului Sf. Spiridon însărcinează pe dr. Bendetto, dr. Szabo şi dr. Lochman să întocmească „inventarul drogurilor şi al uneltelor spiţeriei" la valoarea preţurilor de achiziţie a lor. Totodată, Epitropia hotărăşte ca spiţerul să fie obligat a ţine evidenţa tuturor drogurilor expediate la secţiile spitalului, care urmau să fie controlate de medici.

Se pare că dr. Stenner, nemulţumit cu aceste măsuri, comunică Epitropiei că şi-a îndeplinit cu sîrguinţă datoria şi, dacă nu i se dă o mărturie în acest sens, el cere o revizuire completă şi nepărtinitoare a întregii spiţerii. El susţinea că medicamentele se eliberau cu chibzuinţă, pentru un pat de bolnav cheltuindu-se 24,06 parale pe zi (2).

După Stenner, în 1891, postul de farmacist-şef al Casei este ocupat de Eduard Fabini şi apoi de dr. Goldhamer.

Între anii 1893 şi 1895 Epitropia iniţiază amenajarea noului local al farmaciei, în urma constatării făcute că „pe lîngă cei 300 de bolnavi ce se află în permanenţă în Spitalul Central mai sînt încă 200 în spitalele din Tătăraşi, Golia, Maternitatea şi Galata, afară de mulţimea ce vine cu

rețete gratuite, cu toții fiind deserviți de această farmacie, care are deci o clientelă zilnică și permanentă, de circa 700 de bolnavi, cu un capital circulant anual de aproximativ 50 000 lei, adică de șase ori mai mult decît rulajul farmaciilor de prim rang din Iași".

Astfel, epitropii A. D. Holban și L. Panopol — în dorința de a transforma această farmacie dintr-o „oficină mîrșavă și infectă", adevărată

Interiorul farmaciei Spitalului Sf. Spiridon din Iași, înainte de 1944

ocară pentru Casa Sf. Spiridon, într-un laborator farmaceutic — au hotărît să refacă complet clădirea și utilajul aferent.

Reînnoirea întregului material și organizarea unui laborator de expertize și de analize științifice, înzestrat cu toate aparatele necesare, fuseseră proiectate încă din 1888, construcția modernă a farmaciei trebuind însă să înceapă în anul 1893. Ea a fost terminată în 1896, în forma în care a existat pînă în anul 1944.

Din 1914, după pensionarea dr. Goldhamer, au urmat la conducerea farmaciei Spitalului Sf. Spiridon următorii farmaciști: M. Mihăilescu (1914—1916); D. Filipescu (1916—1936); C. Ichim (1936—1942); Aurelia Sava (1942—1949); C. Ichim (1949—1952), iar de la acea dată și pînă astăzi, farm. T. Wechsler.

În anul 1944, datorită unui incendiu provocat de bombardamente, fosta farmacie a spitalului a fost distrusă din temelii, fiind refăcută în forma actuală în 1946. Cea mai mare parte a pavilionului în care funcționa inițial farmacia a fost repartizată însă Clinicii a III-a medicale, lăsînd astfel farmaciei un spațiu cu totul insuficient.

Din acest motiv, desfășurarea muncii tehnice impuse de deservirea celor 1 115 paturi ale spitalului, la care se adaugă și rețetele bolnavilor neinternați adulți cu drept de gratuitate, se face astăzi în condiții foarte anevoioase.

Sîntem convinşi, însă, că în scurt timp farmacia Spitalului clinic orăşenesc de adulţi din Iaşi va fi reaşezată în spaţiul şi drepturile ce i se cuvin, atît datorită rolului social sanitar pe care l-a avut în cei aproape 200 de ani de existenţă, cît şi pentru a-şi putea îndeplini în bune condiţii sarcinile importante de deservire cu medicamente a unuia din cele mai mari spitale din ţara noastră.

BIBLIOGRAFIE

1. BĂILEANU GH. — Evoluţia juridică a Epitropiei Sf. Spiridon, P. II—III, Iaşi, 1929.
2. * * * — Arh. St. Iaşi, Tr., 1434, op. 1634, dos. 311, 1832 ; Tr. 1884/99, F. 131, adr nr. 175, 1847 ; Tr. 1884/361 F. 5.
3. RĂŞCANU V., NĂSTASE GH., BÎRSAN ŞT., BĂILEANU GH. — Istoricul Spitalului orăşenesc clinic din Iaşi, vol. I, Editura medicală, Bucureşti, 1956.

КРАТКИЙ ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР АПТЕКИ ЯССКОЙ БОЛЬНИЦЫ СВ. СПИРИДОНА

Т. Векслер, К. Иким, Г. Бэиляну

APERÇU HISTORIQUE SUR LA PHARMACIE DE LA „CASA SAINT-SPIRIDON" DE JASSY

T. Wechsler, C. Ichim, Gh. Băileanu

A SHORT HISTORICAL OUTLOOK ON THE PHARMACY OF ST. SPIRIDON'S HOUSE IN JASSY

T. Wechsler, C. Ichim, Gh. Băileanu

KURZE GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK ÜBER DIE ENTWICKLUNG DER APOTHEKE DER ST. SPIRIDONSTIFTUNG IN JASSY

T. Wechsler, C. Ichim, Gh. Băileanu

Observaţii cu privire la preparatele farmaceutice oficinale din F. R. VII. *

Prof. **P. Ionescu Stoian**, farm. dr. **N. Stanciu**

Farmacopeea Romînă ediţia a VII-a (F.R.VII) reprezintă un progres real faţă de ediţiile anterioare, atît prin calitatea monografiilor, cît şi prin capitolele de generalităţi. La această îmbunătăţire contribuie şi completarea metodelor de analiză şi control chimic al substanţelor şi preparatelor medicamentoase cu o serie de analize fizico-chimice şi biologice.

În primul rînd trebuie arătat că în F.R.VII s-au oficializat încă 63 de preparate farmaceutice care nu figuraseră în F.R.VI, iar din cele existente în F.R.VI s-au scos — ca depăşite — 88 de preparate.

Dintre modificările făcute la monografiile existente în F.R.VI, putem aminti că : apa de migdale amare a fost înlocuită cu soluţia de benzalde-

*. In numărul viitor al revistei se vor discuta restul monografiilor privind preparatele farmaceutice oficinale din F.R.VII.

hidă ; apa de scorţişoară spirtoasă cu apă de coriandru spirtoasă ; emulsia de migdale şi emulsia uleioasă au fost trecute la monografia emulsiei ; soluţia de mastix a fost înlocuită cu soluţia de colofoniu ; siropul de tolu cu siropul de muguri de pin ; siropul de senega cu siropul de primula, iar unguentul alb cu unguent simplu.

Ne propunem ca, în cadrul acestui articol, să ne oprim asupra modificărilor aduse în noua ediţie la preparatele farmaceutice oficinale şi să subliniem unele lipsuri formulînd anumite propuneri de remediere care ar putea fi puse în practică pînă la oficializarea lor în supliment.

Pentru a uşura urmărirea celor cîteva consideraţii asupra preparatelor farmaceutice oficinale din F.R.VII, le vom însera în ordinea alfabetică în care ele sînt înscrise în această Farmacopee.

Acetum aromaticum. Faţă de F.R.VI survin mici modificări, prin faptul că s-a scos uleiul de rosmarin, iar florile de mac au fost înlocuite cu flori de nalbă. Este de remarcat însă că una din componentele acestui produs (acetatul de etil) nu figurează în Farmacopee ca monografie.

Metoda de preparare stabilită pentru oţetul aromatic este îmbunătăţită faţă de F.R.VI, fiind prevăzute în plus şi date analitice pentru determinarea cantitativă. Trebuie precizat că Farmacopeea prevede dozarea acidităţii totale, deşi în realitate se determină numai aciditatea liberă.

Adeps lanae hydrosus. În F.R.VII se preconizează determinarea apei prin încălzire pe baia de apă la fierbere, apoi prin menţinere la 100—105°. Prin acest procedeu realizîndu-se destul de greu deshidratarea lanolinei, este preferabil să se aplice metoda prevăzută la lanolina anhidră. În ce priveşte conţinutul în apă, limitele de 24—26%, indicate în Farmacopee, ar fi valabile la o lanolină hidratată preparată dintr-o lanolină perfect anhidră. Cum însă la lanolina anhidră este admisă o umiditate de 2—5%, rezultă — teoretic — că lanolina hidratată poate să piardă 26,875% din greutate.

Adeps suillus benzoicus. Faţă de F.R.VI, modificarea constă în înlocuirea rezinei de benzoe cu acid benzoic. Este interesant de arătat că acest mod de stabilizare a grăsimii nu se găseşte confirmat în literatura de specialitate. Dimpotrivă, Husa-Riley[1] precizează că singura componentă din rezina de benzoe care are acţiune stabilizantă este benzoatul de coniferil, pe cînd acidul benzoic, benzoatul de cinamil etc. nu posedă această acţiune. În prezent, pentru stabilizarea grăsimilor sînt preferate flavone şi esteri ai acidului galic (nipa-galaţi).

Ampullae. F.R.VI nu prevedea o monografie specială pentru fiole, indicaţiile respective fiind expuse în cadrul monografiei de preparate injectabile.

În noua Farmacopee se rezervă o monografie proprie acestui capitol, unde lipsesc însă precizări în legătură cu flacoanele de sticlă (şi mai ales flacoanele cu dop de cauciuc) la care ar fi necesar să se indice şi condiţiile de control.

Antidotum arsenici. Spre deosebire de F.R.VI, unde se indică o suspensie de hidroxid feric în apă, în noua ediţie se stabileşte o formulă îmbunătăţită ; aceasta prevede două lichide separate, care se amestecă la nevoie. Din reacţia care are loc între hidroxidul de magneziu şi clorura ferică rezultă hidroxid feric.

---

[1] Journ. Amer. Pharm. Assoc., 1934, nr. 23, p. 544.

Aquae aromaticae. Prepararea apelor aromatice a fost modificată față de F.R.VI, în sensul că acestea nu se mai prepară din uleiuri volatile, ci prin diluare cu apă a soluțiilor alcoolice de esențe. Asemănător cu F.R.VI, se prevede prepararea apelor aromatice și prin distilare cu vapori de apă.

Majoritatea farmacopeelor prevăd însă prepararea apelor aromatice direct din uleiuri volatile, luate în exces, în scopul de a obține soluții saturate de ulei în apă. Încercări făcute în laborator au arătat că apele preparate direct din ulei au mirosul și gustul mult mai pronunțat decît acelea preparate după metoda dată de F. R. VII. În general, uleiurile volatile au o solubilitate în apă mai mare decît 0,025—0,035%, cît reprezintă concentrația admisă de F. R. VII pentru apele aromatice (de exemplu: uleiul de mentă, 0,5—0,55‰; de fenicul, 1,0—1,1‰; de scorțișoară, 0,8—1,0‰ etc.).

Metoda de preparare preconizată de F. R. VII nu este justificată nici sub aspectul conservării. Invadarea de către microorganisme a soluțiilor mai diluate de uleiuri volatile se face mai repede, iar alcoolul prezent în soluție este oxidat la acid acetic, ceea ce duce la o modificare a mirosului.

Totodată, în noua ediție sînt prevăzute condiții de puritate și metode de determinare cantitativă a uleiurilor volatile. Vom arăta că majoritatea farmacopeelor renunță la această determinare, considerînd că celelalte condiții prevăzute sînt satisfăcătoare pentru caracterizarea apelor aromatice (claritate, gust, miros). În plus, metoda este greoaie și susceptibilă de erori. Constantinescu Gr. D. și colaboratorii, verificînd această metodă, au găsit erori în minus de 14—35% la cantități de 0,1—0,5 g ulei. Pe de altă parte, stabilindu-se limitele de 0,025—0,035 g% ulei volatil, Farmacopeea nu a inclus și apele obținute prin distilare, care conțin un procent mai mare de ulei. În schimb, la apa de tei oficinală, dozarea după normele prevăzute la capitolul ape aromatice nu poate conduce la rezultate concludente, deoarece drogul nu conține decît 0,1—0,11 g% ulei, deci circa 0,01 g în 100 ml apă, față de 0,025—0,035 g.

Ca ape aromatice oficinale, F. R. VII înscrie: apa de coriandru spirtoasă (înlocuiește apa de scorțișoară din F. R. VI); apa de fenicul, apa de melisă, apa de mentă și apa de tei (obținută prin distilare cu vapori de apă) și care nu era prevăzută în F. R. VI. Ținînd seama de procentul scăzut de ulei volatil din drog, este mai indicat să se studieze înlocuirea acesteia cu o infuzie de tei.

Aqua pro injectione. Această monografie nu figura în F. R. VI. Expunerea făcută în noua ediție conține unele neclarități. Astfel, se prevede că „apa pentru injecții se obține prin distilare în aparate speciale, a apei potabile în prezența permanganatului de potasiu", fără a preciza însă în ce fel de aparate. Din text ar rezulta numai prepararea în mic, în aparatură de sticlă, neglijînd aparatele de distilare continuă în care nu se lucrează în prezență de permanganat. De asemenea, deși se precizează că „apa pentru injecții trebuie folosită la prepararea soluțiilor injectabile imediat după distilare sau cel mult după 24 de ore", se prevede totuși și conservarea „în vase de sticlă bine închise". Pentru dezaerare se indică fierberea timp de 20 de minute, deși sînt suficiente numai 5 minute. Se prevede ca apa să fie sterilă. însă, prin aplicarea metodei de preparare preconizată și fără a fi supusă unei operații de sterilizare, această condiție nu poate fi valabilă.

Capsulae medicinales. Monografia descrisă în F. R. VII este superioară celei din ediţia anterioară, prin precizările aduse la condiţiile de control.

Charta sinapisata. Nu prezintă nici o deosebire faţă de F. R. VI.

Collodium elasticum. Formula de preparare nu mai prevede camfor.

Collyria. La acest capitol, nu s-au introdus modificări în raport cu F. R. VI. Ca şi în ediţia precedentă, calculul izotonizării se face după o formulă care astăzi nu mai este admisă. În ultimii ani, numeroase lucrări au arătat că lichidul lacrimal are o concentraţie în săruri identică celorlalte umori ale organismului şi corespunzătoare la 9,5‰ clorură de sodiu şi nu la 14‰. Molaritatea de 0,358 9 ar trebui înlocuită cu aceea de 0,243 6 şi, desigur, şi cantităţile prevăzute de : clorură, sulfat şi azotat de sodiu. Monografia se referă numai la colirele lichide.

Ca oficinale sînt înscrise : colirul galben şi colirul cu azotat de argint. La colirul galben, şofranul — prevăzut pentru colorare — s-a înlocuit cu o soluţie diluată de acid picric, iar camforul, cu spirt camforat. Teoretic, nici colorantul şi nici alcoolul nu ar trebui să existe în acest colir. Faţă de F. R. VI, colirul cu azotat de argint conţine norme de dozare.

Comprimata. Spre deosebire de F. R. VI, noua ediţie precizează condiţiile de control, limitele de excipienţi lubrefianţi şi dozarea talcului. În ce priveşte textul monografiei, acesta necesită unele clarificări. Astfel, în timp ce la definiţia acestor preparate farmaceutice se prevede comprimarea „în doze bine definite", la controlul lor se admit limite de variaţii în greutate de 6—10% ; se includ numai excipienţii aglutinanţi, dezintegranţi şi lubrefianţi, deşi se prevede colorarea comprimatelor de uz extern şi diluarea substanţelor active prelucrate în comprimate.

În ce priveşte toleranţa de ± 6% a substanţelor active, ar trebui precizat dacă aceasta se raportează la substanţa pură 100% sau la puritatea admisă de Farmacopee. Precizarea este importantă deoarece, de exemplu, la comprimatele de acid ascorbic se prevăd limitele de 0,047—0,053 — respectiv 94—106% — iar dacă s-ar raporta la puritatea admisă de Farmacopee ar rezulta limitele de 92—104%.

În legătură cu timpul de dezagregare al drajeurilor, ar trebui precizat că acele drajeuri care sînt „lustruite" cu ceară sau cu altă substanţă hidrofobă să fie spălate repede cu eter anhidru înainte de a se face determinările, pentru a îndepărta stratul superficial.

F. R. VI prevede 16 monografii de comprimate care sînt incluse în tabelul I.

Dintre acestea, numai comprimatele de acid acetil salicilic, clorură mercurică şi santonină erau prevăzute în F. R. VI ; în schimb, în noua ediţie nu mai figurează comprimatele de oxicianură de mercur.

Trebuie observat că în unele monografii se indică, pentru dozarea substanţei active (acid ascorbic, acid nicotinic, sulfanilamidă etc.) „dizolvarea" pulberii de comprimate. Avînd în vedere însă că acestea pot conţine şi talc, pulberea nu este solubilă. În unele monografii (cloramină, amital sodic) se prevede dizolvarea pulberii şi filtrarea, dozarea făcîndu-se în soluţia clară. Deoarece prin filtrare ar putea surveni pierderi de substanţă, este necesar să se precizeze ca filtrarea să fie efectuată cantitativ.

Concentratum Althaeae, C. Ipecacuanhae, C. pectorale, C. Primulae. În F. R. VI nu erau prevăzute monografii de concentrate pentru infuzii sau decocturi. În F. R. VII, unde sînt înscrise patru asemenea monografii,

Tabelul I

Substanța	Greutatea comprimatului (în g)	Limite admise (în g substanță)	Puritate (după Farmacopee) (la %)
Acid acetil salicilic	0,60	0,47 —0,53	99,5
Acid ascorbic	0,12	0,047—0,053	98,0
Acid nicotinic	0,12	0,047—0,053	99,0
Acid feniletilbarbituric	0,12	0,014—0,016	99,5
	0,12	0,047—0,053	
	0,20	0,094—0,106	
Amidopirină	0,20	0,094—0,106	99,0
	0,36	0,28 —0,32	
Cloramină T	0,60	0,50	24—26
Frunze de digitală	0,20		în clor activ
Hexametilentetramină	0,50	0,47 —0,53	99,0
Clorură mercurică	1,0	0,47 —0,53	
	2,0	0,94 —1,06	99,0
Amital sodic	0,12	0,047—0,053	
	0,20	0,094—0,106	98,0
Salicilat de sodiu cu bicarbonat de sodiu	1,20	0,47 —0,53	99,0
Nicotinamidă	0,12	0,047—0,053	98,5
Santonină	0,20	0,019—0,021	99,0
Sulfanilamidă	0,70	0,47 —0,53	99,0
Sulfatiazol	0,70	0,47 —0,53	98,5
Clorhidrat de tiamină	0,12	0,0047-0,0053	98,0

nu figurează însă o monografie de generalități ; pentru condițiile generale de control se face trimiterea la capitolul „extracte".

În ce privește condițiile de preparare ale concentratelor, textul nu prevede o normă identică. Astfel, pentru alteea, concentrarea se face la 50° pentru ipeca, la 60°, iar pentru primula, la 60—70°. Raportul drog/concentrat este: pentru alteea 1 : 2 ; pentru ipeca, 1 : 1, iar pentru primula și speciile pectorale, 1 : 4. În toate cazurile se prevede „concentratul de.... poate fi folosit la prepararea infuziei prin dizolvare în apă". De multe ori, însă, rădăcina de ipeca, speciile pectorale sau rădăcina de primula se prescriu și sub formă de decoct. Conform textului Farmacopeei, se înțelege că decoctul nu ar putea fi înlocuit prin concentratul respectiv, ceea ce nu este just, deoarece concentratele pot fi utilizate și în acest caz.

În prezent, concentratele nu au fost încă introduse în farmacie. Pe de altă parte, trebuie să arătăm că folosirea concentratelor la prepararea de infuzii și de decocturi este încă discutată în literatura de specialitate. Majoritatea datelor pledează, în schimb, pentru soluția extractivă proaspătă.

Cresolum saponatum. Nu se înregistrează modificări față de F. R. VI.

Elaeosacchara. Monografia din noua ediție nu este diferită de F. R. VI. De altfel, preparatul prezentînd prea puțin interes practic, considerăm că ar putea fi scos din Farmacopee.

Emplastra. Este interesant de arătat că F. R. VII s-a limitat la prezentarea a două emplastre vechi, mai puțin folosite, neglijînd să prevadă criterii pentru emplastrele cauciucate, care au astăzi o largă întrebuințare.

În F. R. VII sînt prevăzute ca oficinale, spre deosebire de F. R. VI, numai emplastrul de plumb (la care uleiul de măsline a fost înlocuit cu ulei de floarea-soarelui) și emplastrul diachilon compus cu o formulă deosebită. Din F. R. VI au fost scoase următoarele emplastre: adeziv, beladonat, de cantaride și de cantaride compus.

Emulsiones. Definiția dată în noua farmacopee pentru această formă farmaceutică nu este completă. Nu este suficient să se spună că „Emulsiile sînt preparate lichide, moi sau solide, eterogene avînd două faze nemiscibile" și să se precizeze că se prepară „folosind sau nu agenți emulsivi", deoarece se știe că nu se pot prepara emulsii fără emulgatori. Definiția emulsiilor trebuie să precizeze tocmai această caracteristică și anume: de a fi sisteme *stabilizate* eterogene, lichide sau moi, formate din două faze, dintre care una este dispersată în cealaltă. După definiția farmacopeei, se pot face confuzii între emulsii și suspensii (solid în lichid și fază nemiscibilă). Deși Farmacopeea prevede că emulsiile pot fi de tipul O/A sau A/O, nu amintește nici un emulgator A/O. Printre emulgatori se indică și tragacanta, în proporție de 0,5 g pentru 10 g ulei. Or, 10 g ulei de vaselină în 90 g apă nu se emulsionează nici cu 1 g tragacantă, aceasta fiind totuși, alături de alți emulgatori, un bun stabilizant.

Extracta. Nu sînt de menționat diferențe importante față de F. R. VI. Ca metodă de preparare se prevede — alături de percolare — și macerarea, simplă și repetată, fără însă a se descrie macerarea simplă; la extractele uscate, se indică diluarea la titrul prescris cu diverși excipienți potriviți sau cu pulbere uscată de drog epuizat, lucru care se face rar și nu este recomandabil deoarece, în multe cazuri, este necesară dizolvarea extractului.

La extractele fluide, F. R. VII a rămas la o metodă de preparare care creează o neconcordanță între concentrația de alcool prescrisă și aceea care se găsește real prin dozare. Prepararea extractelor fluide prin percolare este prevăzută astfel: se percolează 80 ml lichid, care se pun de o parte, apoi se continuă percolarea pînă la epuizare. Al doilea percolat se concentrează pînă la 20 ml și se amestecă cu primul. În acest mod, partea a doua de percolat concentrat reprezintă o soluție sau o suspensie apoasă a substanțelor extrase. Prin amestecarea acestui lichid apos cu primul percolat de lichid alcoolic, se produce nu numai o diluare, de care Farmacopeea nu ține seama la dozarea alcoolului, ci și un dezechilibru al concentrației substanțelor, solubile numai în concentrația de alcool cu care s-a făcut extracția. Rezultatul acestui dezechilibru este o precipitare parțială imediată, ca și o precipitare în timp. Ar fi necesar ca lichidul să fie concentrat mai mult, iar reziduul să fie luat cu alcool concentrat, pentru a se ajunge la o concentrație alcoolică egală cu aceea cu care s-a făcut și extracția. În acest mod, la dozarea alcoolului (prevăzută de Farmacopee) s-ar ajunge la valori mai apropiate.

Noua Farmacopee include ca oficinale trei categorii de extracte (total 24), prevăzute în tabelul II.

Se constată că reziduul uscat sau chiar dozarea alcoolului nu sînt indicate la toate extractele fluide. Umiditatea extractelor este dată ca o condiție de puritate, deși în generalități este inclusă la determinările cantitative; la extractul moale de secară cornută este prevăzut și acidul tartric în formula de preparare, fără ca în monografie să se indice folosirea lui.

Tabelul II

Extract fluid de:	Alcool la preparare (în °)	Limita admisă la dozare (alcool în volume la %)	Reziduu (la %)	Substanță activă (la %)
China	40	—	—	3,6 — 4,0
Cola	70	62—65	—	1,2
Crategus	45	38—40	—	—
Frangula	70	62—65	—	4,0
Geum	70	62—65	—	5,0
Hamamelis	45	39—42	20,0	—
Hidrastis	70	62—65	—	1,9
Pasiflora	60	50—52	—	—
Poligonum	70	62—65	—	—
Primula	50	30—32	—	—
Secară cornută	50	—	—	0,04—0,05
Mugure de pin	30	—	—	—
Viburn	60	55—58	16—19	—

Extract moale de:	Dizolvant	Umiditate (la %)	Substanță activă (la %)
Ferigă	eter	—	20—25
Gențiana	soluție de cloroform	20	—
Malat de fier	—	—	4.5—5,5
Secară cornută	alcool 50°	20	0,08—0,10
Valeriană	alcool 70°	20	—

Extract uscat de:	Dizolvant	Umiditate (la %)	Substanță activă (la %)
Beladonă	alcool 70°	3	1,4— 1,6
China	alcool 50°	5	19,5—20,5
Frangula	alcool 70°	5	20
Hiosciam	alcool 70°	3	0,28—0,30
Opiu	apă + H_3PO_4	5	19,8—20,2
Nucă vomică	alcool 70°	3	14,0—15,0

După cum s-a amintit, concentrația de alcool care trebuie găsită la dozarea extractelor fluide este nereală. De altfel, ea are o valoare mai mică pentru aprecierea calității extractului decît determinarea substanței active și a reziduului uscat. Totuși, pentru a nu se crea confuzii în unitățile de control, este necesar ca în supliment să se prevadă concentrațiile alcoolice reale.

Din F. R. VI au fost scoase extractele fluide de: boldo, coca, condurango, cascara sagrada, extractul moale de china, ca și extractul uscat de ratania.

Globuli. Față de F. R. VI modificările sînt minime. Se precizează că globulele trebuie să se topească la temperatura corpului, deși Farmacopeea admite ca excipienți și substanțe sintetice, care — după natura lor — pot să se dizolve sau să se dezagrege în lichidul vaginal, fără însă să se topească la 36⁰.

Asemănător cu F. R. VI, noua ediție prevede ca oficinale numai globulele cu ihtiol.

Hydrogenium peroxydatum solutum. Monografia nu prezintă modificări față de F. R. VI. Ținînd însă seama de instabilitatea soluției, ar fi fost cazul să se indice prepararea la nevoie.

Infusa et decocta. Monografia descrisă în noua ediție este modificată față de F. R. VI, procedeul de extracție fiind diferit, atît pentru infuzii, cît și pentru decocturi. Pentru ambele soluții extractive se preconizează ca drogul vegetal să se macereze inițial, timp de 5 minute, cu un sfert din cantitatea de apă prescrisă. Textul Farmacopeei nu precizează însă dacă această primă porțiune de lichid extractiv se separă sau nu. În spiritul acestei preocupări, logic ar fi ca lichidul să se separe, deoarece, în cazul cînd extracția ulterioară nu este influențată, nu există nici o rațiune ca — inițial — drogul să se macereze numai cu un sfert și nu cu întreaga cantitate de apă. Dacă s-ar presupune că peste această macerare inițială cu un sfert din cantitatea de apă s-ar adăuga apoi restul de apă rece, această operație apare ca nejustificată. Plecînd de la ipoteza că primul sfert de lichid extractiv se separă, se pot face următoarele observații :

Procedeul de extracție care folosește macerarea anterioară cu o parte din lichid este încă discutat în literatură. Deși extracția inițială la rece separă unele substanțe ușor solubile sau termolabile, această extracție nu este completă și se poate presupune că aceleași substanțe trebuie să suporte ulterior și tratamentul la cald. Pe de altă parte, extracția la cald duce la o parțială „sterilizare" și la inactivarea enzimelor din drogurile vegetale.

Asupra procedeului de extracție indicat, vom reveni, după efectuarea unui amănunțit studiu comparativ.

După Farmacopee, diferența între infuzii și decocturi constă numai în timpul de extracție și în modul de filtrare. La decocturi, timpul de încălzire (30 de minute) ar trebui socotit din momentul cînd apa s-a încălzit la circa 90—95⁰ ; în funcție de recipient și de cantitatea de lichid, timpul de extracție la cald poate fi scurtat cu 5—15 minute. De asemenea, timpul de răcire a infuziilor variază în limite largi (de 15—45 de minute) în funcție de recipient și de cantitatea de lichid.

Pentru extracția saponinelor se recomandă adăugarea de bicarbonat de sodiu. Această indicație nu poate fi generalizată ; de exemplu, din gipsofila (drog indigen, care se află astăzi în farmacii) saponina se extrage și cu apă nealcalinizată. Pentru extracția glicozidelor se recomandă tratarea drogului cu apă rece și extracția, timp de 15 minute, pe baia de apă în fierbere. Pentru extracția uleiurilor volatile, se prevede ca drogul să se umecteze bine cu alcool de 50⁰ (fără a se preciza cît alcool să se folosească) și să nu se mai facă o macerare anterioară (care, în acest caz, ar favoriza extracția).

ПО ПОВОДУ ОФИЦИНАЛЬНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ ИЗ РУМЫНСКОЙ ФАРМАКОПЕИ VII ИЗДАНИЯ

П. Ионеску-Стоян, Н. Станчу

OBSERVATIONS SUR LES PRODUITS PHARMACEUTIQUES OFFICINAUX DE LA PHARMACOPÉE ROUMAINE VII

P. Ionesco-Stoian, N. Stanciu

OBSERVATIONS CONCERNING OFFICINAL PHARMACEUTIC PREPARATIONS IN R. PH. VII

P. Ionescu-Stoian, N. Stanciu

BEMERKUNGEN ZU DEN OFFIZINELLEN PHARMAZEUTISCHEN PRÄPARATEN DER 7. AUFLAGE DES RUMÄNISCHEN ARZNEIBUCHES

P. Ionescu-Stoian, N. Stanciu

Produse noi de contrast, derivaţi ai acidului benzoic (iodorenul)

|Farm. dr. I. Polovrăgeanu|, ing. E. Istric, farm. Ruja Gherghinov

Perfecţionarea continuă a metodelor de diagnostic reprezintă unul din progresele de seamă ale medicinei, constituind în acelaşi timp o condiţie esenţială în instruirea unui tratament cît mai corespunzător. Diagnosticul radiologic al proceselor patologice şi al anomaliilor anatomice, bazat pe clişee obţinute cu ajutorul razelor X, formează astăzi o disciplină proprie.

Întrucît gradul de absorbţie al razelor X nu este suficient pentru a se obţine un diagnostic sigur, este necesar să se recurgă la substanţe chimice care, conţinînd elemente cu greutate atomică ridicată, absorb mult mai puternic razele X, permiţînd astfel radiografierea anumitor organe sau cavităţi de organe.

Asemenea substanţe chimice organice sau anorganice care, datorită elementelor cu număr atomic mare conţinute în molecula lor, au proprietatea de a absorbi razele X, putînd fi folosite în radiodiagnoză, se numesc produse de contrast.

De la utilizarea primelor produse de contrast de natură anorganică, pînă la produsele organice cele mai moderne, preocupările cercetătorilor s-au îndreptat spre obţinerea unor preparate care să îndeplinească două condiţii esenţiale:

— să absoarbă puternic razele X, pentru a se realiza o imagine intensă;

— să aibă o toxicitate cît mai redusă pentru a se putea administra în cantităţi mai mari, iar eliminarea din organism să se facă repede.

În ultimul timp au apărut ca produse de contrast derivaţii triiodurați ai acidului benzoic, utilizaţi atît în urografie, cît şi în colecistografie, caracteristica lor fiind o toxicitate foarte redusă şi un efect de opacifiere remarcabil.

Introducerea compuşilor triiodurați ai acidului benzoic în radiodiagnoză aparţine dr. Wallingford, care şi-a început cercetările plecînd de la observaţia surprinzătoare că acidul aminohipuric este netoxic atunci cînd se injectează în tractul sanguin al şoarecelui.

Lucrările sale au demonstrat corelaţia dintre structura fizică a acizilor acilaminobenzoici şi proprietăţile lor farmacodinamice.

Solubilitatea sării de sodiu a derivaţilor acili creşte cu lungimea lanţului acil, în timp ce toxicitatea descreşte.

În seria acizilor 3-acilamino-2,4,6-triiodbenzoic, toleranţa (D.L.50) creşte de la 1,45 g/kilocorp pentru acidul 3-amino-2,4,6,-triiodbenzoic la 8 g/kilocorp pentru derivatul formil şi la 9,56 g/kilocorp pentru acidul

3-acetilamino-2,4,6-triiodbenzoic. Creşterea lanţului acil produce o scădere a toleranţei pînă la 0,29 g/kilocorp pentru acidul lauroilamino-2,4,6-triiodbenzoic. În tabel şi în diagramă se observă variaţia toxicităţii şi a solubilităţii în seria acizilor 3-acilamino-2,4,6-triiodbenzoic.

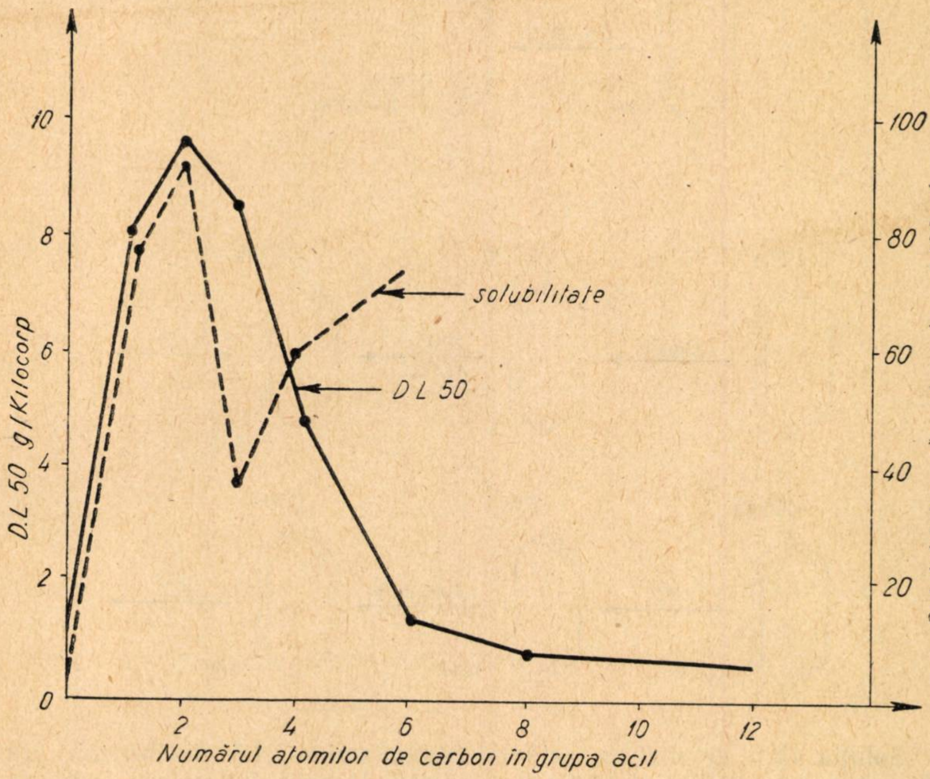
Nr. crt.	Derivaţi ai acidului 3-amino-2,4,6-triiodbenzoic	P. t. (în⁰)	Solubilitatea sării de sodiu (în g %)	D. L. 50 (în mg ⁰/₀₀)
1	Acid 3-amino-2,4,6-triiodbenzoic	196—7	9,3	1 450
2	Acid 3-formilamino-2,4,6-triiodbenzoic	250	70,5	8 000
3	Acid 3-acetilamino-2,4,6-triiodbenzoic	280	94,2	9 650
4	Acid 3-propionilamino-2,4,6-triiodbenzoic	253—4	37,2	8 100
5	Acid 3-butirilamino-2,4,6-triiodbenzoic	248	59,3	4 800
6	Acid 3-izobutirilamino-2,4,6-triiodbenzoic	270—1	29,3	3 700
7	Acid 3-caproilamino-2,4,6-triiodbenzoic	231—4	77,6	1 450
8	Acid 3-caprilamino-2,4,6-triiodbenzoic	211—2	11,5	660
9	Acid 3-lauroilamino-2,4,6-triiodbenzoic	192—3	15,1	290
10	Acid 3-benzoilamino-2,4,6-triiodbenzoic	308	15,9	1 000

Solubilitatea sării de sodiu a compuşilor din seria acizilor 3-acilamino-2,4,6-triiodbenzoic prezintă un maximum pentru acidul 3-acetilamino-2,4,6-triiodbenzoic. Este interesant de remarcat că o grupă acil ramificată conferă produsului o toxicitate mărită şi o solubilitate mai scăzută. Astfel, sarea de sodiu a acidului 3-izobutirilamino-2,4,6-triiodbenzoic are un D.L.50 de 3,7 g/kilocorp şi o solubilitate de 29,3 g, pe cînd acidul 3-butirilamino-2,4,6-triiodbenzoic prezintă un D.L.50 de 4,8 g/kilocorp şi o solubilitate de 59,3 g (vezi graficul).

Iodorenul

Dintre compuşii ioduraţi acidului m.aminobenzoic, sarea de sodiu a acidului 3-acetilamino-2,4,6-triiodbenzoic are toxicitatea minimă (9,69 g/kilocorp) şi solubilitatea maximă din seria cercetată (94 g/100 ml apă)

Conţinutul mare în iod (68,4% pentru acidul liber şi 65,8% pentru sarea de sodiu), toleranţa perfectă în injecţii intravenoase, eliminarea rapidă prin rinichi, au făcut ca acest produs să fie considerat ca unul dintre cele mai bune produse de contrast cunoscute.



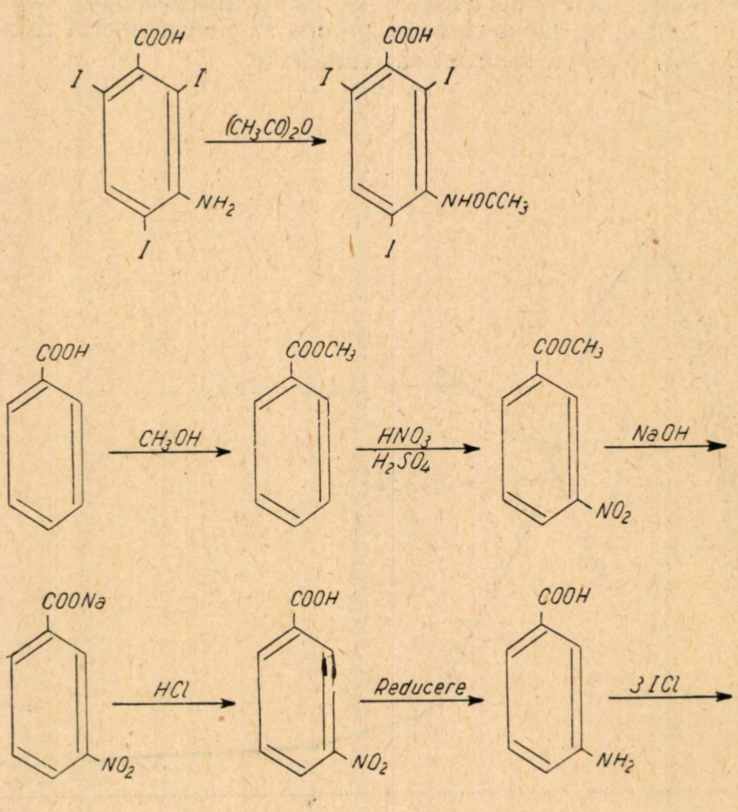
Obţinerea acidului m.aminobenzoic (fără izomeri, ai căror derivaţi ioduraţi sînt mult mai toxici) a impus sinteza ocolită a acidului m.nitrobenzoic. Pentru a se obţine un acid m.nitrobenzoic liber de izomeri, s-a plecat de la acid benzoic, trecînd prin esterul său metilic, produsul rezultat fiind apoi redus, cu randament bun, la acid m.aminobenzoic.

Iodurarea acidului m.aminobenzoic s-a făcut cu monoclorură de iod în mediu de acid clorhidric. Purificarea acidului 3-amino-2,4,6-triiodbenzoic, care necesită o serie de operaţii repetate de recristalizare din alcooli de trecere a produsului în soluţie sub formă de sare de sodiu şi precipitare cu acid, este o condiţie esenţială pentru obţinerea unui preparat finit corespunzător.

Acetilarea s-a executat cu anhidridă acetică în prezenţă de acid sulfuric, produsul acetilat purificîndu-se prin transformare în sare de amoniu şi precipitare cu acid clorhidric.

Acidul 2,4,6-triiod-3-acetilaminobenzoic (iodoren, urokon, triopaque) are greutatea moleculară 557 şi se prezintă ca o pulbere albă cu p.t. 278—283° (cu descompunere); foarte puţin solubilă în apă, solubilă în alcool.

Schema sintezei iodorenului este următoarea:



Soluţia sării de sodiu a acidului 3-acetilamino-2,4,6-triiodbenzoic are pH neutru, este stabilă şi poate fi sterilizată la cald. Ea trebuie ferită de lumină şi, în special, să nu fie expusă direct la soare; la întuneric, conservarea este nelimitată.

Sărurile organice ale iodorenului cu dietanolamina sau metilglucamina nu conferă produsului nici un avantaj din punct de vedere clinic faţă de sarea de sodiu (toleranţă, reacţia pacientului, calităţi de contrast).

Experimentările clinice au arătat că produsul are o toleranţă perfectă, generală şi locală. Injectarea lui nu provoacă spasmul vascular dureros observat la folosirea altor preparate de contrast. Imaginile obţinute au un contrast omogen, intens şi eliminarea substanţei se face constant şi uniform.

Remarcabilele proprietăţi opacificante şi condiţiile toxicologice favorabile ale produsului i-au asigurat un larg domeniu de aplicare. În concentraţie de 32%, sarea de sodiu a iodorenului se utilizează în urografii intravenoase, pielografii retrograde, uretro-cistografii, angiografii cerebrale, colangiografii intra- şi postoperatoare; în concentraţie de 48%, se foloseşte în veno- şi arteriografii, urografii şi artrografii; în concentraţie de 64% se utilizează în arterio- şi aortografii, angiocardiografii şi angio-cardio-pneumografii, splenografii.

În cadrul Institutului de cercetări chimico-farmaceutice, am realizat în fază de laborator și de pilot sinteza iodorenului, după schema menționată :

Esterificarea acidului benzoic. Se esterifică 25 g acid benzoic cu 95 ml alcool metilic, în prezență de acid sulfuric. Se obțin 26 g benzoat de metil (R = 94%).

Azotarea m.nitrobenzoatului de metil. Se azotează 26 g benzoat de metil cu un amestec sulfonitric (16 ml HNO_3 + 16 ml H_2SO_4) între 0 și 10°. Se obțin 27 g m.nitrobenzoat de metil (R = 77%).

Saponificarea acidului m.nitrobenzoic. Operația se efectuează cu o soluție de hidroxid de sodiu 30%. Rezultă 24,8 g acid m.nitrobenzoic (R = 95%).

Reducerea acidului m.nitrobenzoic. Reducerea se face după metoda Bechamp. Soluția sării de sodiu obținută după neutralizarea și filtrarea masei de reacție se utilizează ca atare în operația următoare (R = 86%).

Iodurarea acidului m.aminobenzoic. Soluția de m.aminobenzoat de sodiu, diluată la 500 ml și adusă la pH 6—7, se iodurează cu 74 g monoclorură de iod dizolvate în 74 g acid clorhidric concentrat, la temperatura de 55—60°. Reacția se desăvîrșește la temperatura de 80°, în timp de 3 ore. Rezultă 60 g (91%) acid 3-amino-2,4,6-triiodbenzoic brut, care prin recristalizare din alcool etilic, purificare și trecere în sare de sodiu dă un randament de 44 g (67%).

Acetilarea acidului 2,4,6-triiod-m.aminobenzoic. Operația se execută încălzind la reflux 44 g de acid triiodurat cu 100 ml anhidridă acetică în prezență de acid sulfuric. Produsul rezultat este purificat ca sare de amoniu. Rezultă 40 g (88%) acid 3-acetilamino-2,4,6-triiodbenzoic.

Procedeul a fost predat de curînd Fabricii de medicamente nr. 3 din Cluj, unde urmează ca produsul să fie realizat pe scară industrială.

BIBLIOGRAFIE

BUDESINSKI Z., PROTIVA M. — *Synthetica Leciva*, 1953, p. 549.
KRETZER A. — *Ber.*, 1897, vol. 30, p. 1 944.
WALLINGFORD V. H. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, p. 4 365.
WALLINGFORD V. H. — *C.A.*, 1953, 7 542 h. ; U.S.P. 2 611.786.
WALLINGFORD V. H. — *Chem. Eng. News.*, 1953, nr. 31, p. 354.
WAGNER J., PROKERS J. — *Chem Listy, 1952*, nr. 46, p. 305—306.

РЕЗЮМЕ

НОВЫЕ КОНТРАСТНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ. ИОДОРЕН

| И. Половрэжяну, | Е. Истрик, Ружа Гергинов

После обзора трииодидных соединений аминобензойной кислоты авторы описывают синтез иодорена (3-ацетиламино — 2,4,6 — трииодобензойная кислота), новое контрасное вещество, применяемое при рентгеновском диагнозе и обладающее небольшой токсичностью, высоким содержанием иода и выраженной способностью к затемнению.

Синтез, описанный в статье, был выполнен в лаборатории Химико-фармацевтического института, а в настоящее время способ изготовления передан на производство-

RÉSUMÉ

NOUVEAUX PRODUITS DE CONTRASTE, DÉRIVÉS DE L'ACIDE BENZOÏQUE : „L'IODORÈNE"

| I. Polovrăgeanu |, *E. Istric, Ruja Gherghinov*

Les auteurs après avoir passé en revue les composés triiodurés de l'acide m-amino-benzoïque, exposent la synthèse de l'iodorène (acide 3- acétyleamino- 2,4,6- triiode benzoïque), un produit moderne de contraste utilisé dans le diagnostic radiologique, pourvu de qualités remarquables par sa toxicité réduite, son grand contenu en iode et un pouvoir très grand d'opacification.

La synthèse décrite dans l'article a été exécutée dans la phase de laboratoire et de pilote àl'Institut de recherches chimico-pharmaceutiques et le procédé est actuellement remis dans l'industrie.

SUMMARY

NEW CONTRAST SUBSTANCES DERIVED FROM BENZOIC ACID. IODOREN

| I. Polovrăgeanu |, *E. Istric, Ruja Gherghinov*

After reviewing the tri-iodinated compounds of m-amino benzoic acid, the authors detail the synthesis of Iodoren (3 acetylamino-2,4,6-triiodobenzoic acid) a modern contrast substance used in roentgen diagnosis and possessing remarkable properties due to its low toxicity, high iodine contents and maximal opacification capacity.

The laboratory and pilot phase of the synthesis described in this paper was carried out at the Institute for Chemo-Pharmaceutical Research, and at present the procedure has been passed on to industry.

ZUSAMMENFASSUNG

NEUE KONTRASTMITTEL: DERIVATE DER BENZOESÄURE JODOREN

| I. Polovrăgeanu |, *E. Istric, Ruja Gherghinov*

Nach einer Übersicht über die Trijodverbindungen der Metaaminobenzoesäure berichten die Verff. über die Synthese des Jodorens (Acidum 3-acetylamino-2,4,6-trijodbenzoicum). Dieses stellt ein neues Röntgenkontrastmittel dar, dessen hervorragendste Eigenschaften in herabgesetzter Giftigkeit, großem Jodgehalt und höchster schattengebenden Wirkung bestehen.

Die im vorliegenden Artikel beschriebene Synthese wurde im Versuchslaboratorium des Instituts für chemisch-pharmazeutiche Forschungen durchgeführt ; gegenwärtig wird das Verfahren in der Industrie angewandt.

Chimie antihistaminovych latek a histaminove skupiny (Chimia substanţelor antihistaminice şi a grupei histamină)

Ing. dr. **Miroslav Protiva**
Editura Academiei Cehoslovace, Praga, 1955 (762 pagini)

Substanţele numite antihistaminice sînt produse medicamentoase relativ noi, a căror utilizare în terapeutică a început prin anii 1943, 1945. Acţiunea antihistaminică a fost semnalată în 1937 de către Ungar, Parrot şi Bovet, de la Institutul Pasteur. Aceştia au observat că unele substanţe simpatolitice preparate de Fourneau, mai ales 2-piperidilmetanolbenzendioxan (F. 933), pot să anihileze contracţia intestinului de cobai, provocată de histamină.

Studiile întreprinse în laboratoarele uzinelor Rhône-Poulenc (Franţa) au avut ca rezultat sintetizarea, în 1943, a primului preparat antihistaminic, denumit antergan (R.P.2339). Rezultatele excelente obţinute cu acest produs în tratamentul unor stări alergice au determinat pe cercetătorii din mai multe ţări să întreprindă studii care au condus la sintetizarea neoanterganului în Franţa şi a benadrilului în S.U.A.

De la acea dată, chimia substanţelor antihistaminice s-a dezvoltat rapid, astfel că în anul 1953 erau cunoscute şi descrise peste 5 000 de substanţe cu acţiune antihistaminică.

Deşi sinteza substanţelor antihistaminice înregistrase progrese atît de rapide, totuşi, pînă în anul 1954, nu apăruse nici o publicaţie care să cuprindă literatura completă privitoare la aceşti compuşi.

Manualul inginerului dr. M. Protiva reprezintă monografia substanţelor antihistaminice descrise în literatură pînă la sfîrşitul anului 1953.

Manualul este împărţit în cinci părţi.

Partea I, *Introducere* (pag. 1—27), cuprinde următoarele capitole:

Descoperirea substanţelor antihistaminice. Alergia şi rolul substanţelor antihistaminice. Experienţe pentru utilizarea histaminei, histaminproteinelor şi histaminozei în terapia alergiei. Însuşirile farmacodinamice ale substanţelor antihistaminice. Metode farmacologice pentru determinarea activităţii antihistaminice. Utilizarea antihistaminelor în terapeutică. Lucrări cu privire la substanţele antihistaminice.

Astfel, după descrierea pe scurt a descoperirii substanţelor antihistaminice, a rolului histaminei şi a grupului său în fenomenele de alergie, manualul tratează despre acţiunea farmacodinamică a substanţelor antihistaminice şi despre metodele pentru aprecierea activităţii antihistaminice a acestor produse.

Substanţele antihistaminice se utilizează de 10 ani în: tratamentul diferitelor stări alergice, inflamaţii acute ale pielii, edeme angioneurotice, şoc anafilactic, alergie gastro-intestinală, guturai etc.

În tot acest răstimp, s-a adunat un bogat material în legătură cu aceste substanţe.

Forma de administrare obişnuită a antihistaminicelor este aceea *per os*; unele preparate pot fi administrate însă şi intravenos (aril, benadril, pirobenzamidă) sau subcutan şi local (antistin). Doza este de 4-100 mg, de trei ori pe zi.

Toxicitatea acută a substanţelor antihistaminice este redusă; în experienţele pe şoareci s-au obţinut valori de: $DL_{50} = 164{,}540$ mg/kilocorp. Manualul indică metodele utilizate pentru aprecierea toxicităţii acestor substanţe.

Partea a II-a, *Istoricul dezvoltării substanţelor antihistaminice* (pag. 27—51), conţine următoarele capitole:

Istoricul histaminei şi al grupului acestei substanţe. Primele observaţii referitoare la antagonsimul faţă de acţiunea histaminei. Lucrările efectuate în Franţa în domeniul antihistaminelor. Benadrilul şi grupa substanţelor analoage. Pirobenzamida şi grupa substanţelor analoage. Alte lucrări referitoare la substanţele antihistaminice realizate în S.U.A. Grupa antistinei şi

diverse alte cercetări efectuate în Elveția. Lucrările din alte țări privind substanțele antihistaminice. Lucrările efectuate în Cehoslovacia. Alte substanțe studiate din punctul de vedere al acțiunii antihistaminice.

Așa cum reiese din enumerarea titlurilor de capitole, cea de a doua parte a manualului descrie, pe scurt, dezvoltarea cercetărilor întreprinse în divese țări (Franța, S.U.A., Germania, U.R.S.S., Elveția, Cehoslovacia, Italia etc.) privind histamina și substanțele antihistaminice.

Partea a III-a, *Tabelul substanțelor cu activitate anthistaminică* (pag. 51—542), este împărțită în următoarele capitole:

Derivați arilmetilici. Derivați diarilmetilici. Derivați 2-ariletilici, 3-arilpropilici și derivați cu alchili superiori. Derivați de difenilamină și ai analogilor lor ciclici și heterociclici. Derivați hidroxiaromatici meraptiderivați și amine. Derivați de constituție diferită cu acțiune antihistaminică.

Partea a III-a reprezintă materialul de bază al acestui manual și cuprinde descrierea a 5 487 de substanțe a căror activitate antihistaminică a fost studiată. Autorul menționează astfel atît substanțele antihistaminice utilizate în terapeutică, cît și cele cu activitate redusă sau inactive, dar înrudite în ceea ce privește structura lor chimică. Împărțirea lor s-a făcut luînd ca bază gruparea din moleculă care condiționează activitatea antihistaminică iar derivații au fost clasificați în ordinea crescîndă a radicalilor grefați.

Fiecare substanță este prezentată cu literele AH (antihistamina), cu indicele de ordine AH-2 etc.

În primul capitol al acestei părți, care cuprinde 949 de substanțe, sînt descriși derivații arilmetilici, grupările de bază fiind benzil a-metilbenzil, p-clorbenzil, i-indamil, 2-tenil etc. (de exemplu: AH-1 benzil-2-aminoetileter: AH-2 benzil-2-dimetilaminoetileter).

În capitolul al doilea care prezintă 717 compuși, sînt trecuți derivații diarilmetilici, grupările de bază fiind benzhidril, fluorenil etc.

În capitolul al treilea, care cuprinde 1 321 de derivați: ariletilici, arilpropilici etc., grupările de bază sînt: 2-feniletil, 3-fenilpropil, 3-fenil-3-piperidilpropil etc.

Capitolul al patrulea descrie 274 derivați din grupa difenilaminei și a analogilor ei ciclici și heterociclici.

Capitolul al cincilea prezintă 925 derivați hidroxiaromatici, în care nucleul cicilic sau heterociclic este legat de catena laterală prin intermediul unui atom de oxigen sau de sulf.

Capitolul al șaselea cuprinde substanțele anorganice cu acțiune antihistaminică și diferite substanțe organice care nu aparțin primelor cinci grupe.

Descrierea substanțelor se face după următoarea schemă:

1. denumirea chimică; 2. formula de constituție și formula brută; 3. denumirile comerciale (sinonime); 4. prepararea substanței, pe scurt, însoțită de numeroase indicații bibliografice; 5. însușirile fizice și chimice și datele analitice; 6. activitatea și proprietățile biologice; 7. utilizarea lor în terapeutică.

Partea a IV-a, *Raportul dintre constituția substanțelor și activitatea lor* (pag. 542—580), conține următoarele capitole:

Acțiunea anthistaminică și structura substanței. Izomeria în grupul antihistaminelor. Hidrogenarea și dehidrogenarea în grupul antihistaminelor. Omologia în grupul antihistaminelor. Analogia în grupul antihistaminelor.

Materialul expus în această parte a manualului este fundamentat pe o bogată și completă bibliografie.

Partea a V-a, *Mecanismul de acțiune a substanțelor antihistaminice* (pag. 580—595), prevede următoarele capitole:

Introducere, diverse ipoteze. Problema permeabilității. Neuroafinitatea. Inhibiția. Proprietăți fizico-chimice. Cercetări cantitative.

Lista patentelor referitoare la substanțele antihistaminice și substanțele înrudite (pag. 595—614).

Literatură (1932 indicații).

Indexul formulelor. Indexul autorilor. Indexul alfabetic.

În partea a V-a, autorul expune și analizează critic ipotezele și teoriile elaborate de diferiți cercetători, referitoare la mecanismul de acțiune al produselor antihistaminice.

În concluzie, autorul își exprimă părerea în ceea ce privește progresele făcute în domeniul substanțelor antihistaminice, afirmînd că ele sînt astăzi atît de avansate, încît se poate aprecia dacă o substanță nou sintetizată va avea sau nu acțiune antihistaminică.

În schimb, biochimia antihistaminelor, metabolismul și mecanismul lor de acțiune sînt puțin studiate și cunoscute. Cercetările pentru a se rezolva și aceste probleme, cu ajutorul mijloacelor moderne, sînt în curs.

Parcurgerea materialului din manualul ing. dr. Miroslav Protiva ne-a oferit un conținut bine documentat, expus într-un mod sistematic, care constituie, fără îndoială, o contribuție importantă la cunoașterea substanțelor antihistaminice. El este destinat institutelor de cercetări, institutelor de învățămînt superior, fabricilor de medicamente și tuturor celor care lucrează în domeniul medicamentelor. Conținînd și un index de formule, manualul poate fi utilizat și de cei care nu cunosc limba cehă.

Consultarea materialului documentar cuprins în acest manual va aduce un real folos la rezolvarea problemelor legate de chimia antihistaminelor.

V. Cuculescu

CHEMICKÉ LISTY
(Revista de chimie)

„Chemické Listy", revista de chimie a Academiei de științe din Cehoslovacia, apare la Praga din anul 1907 ; actualul comitet de redacție este compus din 12 membri, avînd ca președinte pe academicianul F. Sorm. Periodicitatea revistei este șase numere pe an, totalizînd cca 2 000 de pagini.

Articolele care se publică în această revistă reprezintă rezultatele activității institutelor de cercetări și a institutelor de învățămînt superior din Cehoslovacia ; ele pun în evidență gradul înalt de dezvoltare al științelor chimice în această țară. Revista se publică în limba cehă, dar, întrucît această limbă este puțin cunoscută în străinătate, s-a luat măsura justă și binevenită ca cea mai mare parte din articole să apară și în revista „Collection of Czechoslovak Chemical Communications" care se editează la Praga în limbile germană, rusă și engleză ; în acest mod, lucrările publicate în Chemické Listy devin mai accesibile cercetătorilor de peste hotare.

În această revistă întîlnim articole privind toate problemele actuale ale chimiei.

Menționăm în primul rînd lucrările din domeniul polarografiei, metodă elaborată de cunoscutul savant ceh prof. Heyrovsky. De exemplu, amintim de seria de articole, semnate de Zuman și Zumanova despre polarografia derivaților organici cu sulf ; astfel sînt studiați, prin metoda polarografică, compușii pe care îi formează dimercaptolul (B A L) cu unii ioni de metale, rezultînd complecși chelatici.

O altă serie de articole, publicate de Parkany și Vystricil se ocupă cu comportarea polarografică a derivaților de uree și tiouree.

Despre cromatografia pe hîrtie, metodă care se utilizează din ce în ce mai mult la separarea amestecurilor de substanțe, întîlnim numeroase articole cu conținut teoretic si practic. Din această grupă face parte, printre altele, și articolul intitulat „Contribuție la teoria cromatografiei pe hîrtie", de Bouzkova, Hejtemanek și Vavruch. Autorii, studiind comatogramele frontale și de eluare, ajung la concluzia că procesul de cromatografiere pe hîrtie se supune legilor valabile proceselor de cromatografiere pe coloană.

Referitor la metodele de analiză elementară, menționăm lucrările publicate de Körbl, care preconizează utilizarea permanganatului de argint, drept substanță de contact la dozarea carbonului și a hidrogenului ; metoda este rapidă și exactă și poate fi aplicată în micro- și semimicroanaliză.

Cu privire la izolarea și stabilirea structurii substanțelor de proveniență vegetală și animală, găsim numeroase lucrări importante. Printre acestea, putem enumera articolul semnat de Semonsky și colaboratorii despre alcaloizii din secara cornută, lucrările lui Veidelek, Macek și colaboratorii despre alcaloizii din *Veratrum* ; seria de articole referitoare la substanțele steroide, de J. Kucera, Z. Prohazka și colaboratorii ; lucrările din domeniul substanțelor albuminoide, de O. Mikes, și anume electroforeza pe hîrtie a hidrolizatelor de albuminoide etc.

Activitatea și rezultatele cercetărilor în chimia organică sînt redate prin numeroase lucrări interesante, ca : sinteza antibioticului cicloserina, de academicianul prof. Sorm și colaboratorii, sinteza substanțelor cu acțiune curarizantă, de Protiva și colaboratorii, sinteza parțială a opt izomeri ai acidului lisergic, de Semosky etc.

Şi în domeniul biochimiei au apărut o serie de lucrări valoroase, din care cităm : metabolismul ţesuturilor neoplazice, de F. Sorm şi colaboratorii ; într-una din comunicări, autorii studiază influenţa a 2-dezoxiglucozei asupra glicolizei anaerobe în tumorile Ehrlich.

Ca problemă actuală de tehnică, menţionăm lucrarea lui Prazek, despre coroziune.

Din enumerarea a numai cîtorva titluri apărute în revista „Chemické Listy" în ultimii 3 ani ne putem da seama de înaltul conţinut ştiinţific al acestui periodic, care este la zi cu cele mai noi realizări în domeniul metodelor moderne folosite în analiza şi sinteza produselor chimice.

V. Cuculescu

EINFÜHRUNG IN DIE METHODEN DER PFLANZLICHEN ANTIBIOTIKAFORSCHUNG
(Introducere în metodele de cercetare a antibioticelor vegetale)

Hedwig Köhler

Editura Academiei, Berlin, 1956 (352 pagini)

Lucrarea doctorului Hedwig Köhler, şeful Secţiei de cercetare a antibioticelor vegetale din Institutul de biologie al Academiei de ştiinţe agricole din Berlin, este împărţită în 13 capitole.

În capitolul I, autorul discută delimitarea şi precizarea noţiunii de antibiotic.

Capitolul al II-lea prezintă, la început, studiul metodelor de izolare a microorganismelor capabile să elaboreze antibiotice şi, în continuare, metodele de cultivare a acestor microorganisme.

Capitolul al III-lea este consacrat, pe de o parte, cercetării factorilor care îngreunează punerea în evidenţă a antibioticelor, iar pe de altă parte, studiului procedeelor de identificare şi de izolare a antibioticelor.

În capitolul al IV-lea, autorul discută metodele de cultură a principalelor microorganisme care elaborează antibiotice folosite în terapeutică.

Capitolul al V-lea, al VI-lea şi al VIII-lea, sînt destinate, în linii mari, prezentării procedeelor de dozare, extracţie şi purificare a antibioticelor.

În capitolul al VII-lea sînt precizate noţiunile de activitate, standard şi unitate de activitate pentru principalele antibiotice (penicilină, streptomicină şi aureomicină).

În capitolul al IX-lea, autorul se preocupă de posibilităţile biologice şi chimice de punere în evidenţă a antibioticelor, unul în prezenţa celuilalt.

Capitolul al X-lea dezbate, în special, aspectele teoretice ale metodelor de testare şi de exprimare a rezultatelor privind dozarea biologică a unor antibiotice.

Capitolul al XI-lea trece în revistă metodele de stabilire a sensibilităţii microorganismelor faţă de antibiotice.

Capitolul al XII-lea este consacrat consideraţiilor de ordin general asupra problemei antibioticelor, problemă privită în toată complexitatea ei, începînd cu formarea antibioticelor şi sfîrşind cu antagonismul microbian din natură.

Capitolul al XIII-lea, care ocupă aproape 60 de pagini din lucrare, prezintă rezumativ antibioticele izolate pînă în prezent din regnul vegetal.

La alcătuirea acestei monografii, dr. H. Köhler a consultat, în original sau în rezumat, 774 de lucrări şi referate apărute, pînă în 1956, în literatura de specialitate.

Studierea volumului dr. H. Köhler ne permite să afirmăm că autorul a reuşit să prezinte, într-un mod sistematic şi bine documentat, problema atît de complexă a antibioticelor de origine vegetală.

Monografia dr. H. Köhler constituie o lucrare de un real folos, atît pentru cercetătorii care îşi consacră activitatea lor studiului antibioticelor, cît şi pentru cei care doresc să aibă o privire de ansamblu asupra acestei probleme.

D. Gr. Constantinescu

MEDIZIN UND CHEMIE
(Medicina şi Chimia)

Baver, Lewerkusen

Editura Chimia, Weinheim (Bergstrasse), 1956 (536 pagini)

După 14 ani de la apariţia volumului al IV-lea din seria „Medicina şi chimia", casa Bayer publică cel de al V-lea volum. Acest volum, în afară de articolul prof. dr. Fritz Mietzsch, care urmăreşte să precizeze în linii mari orientarea cercetărilor în domeniul medicamentelor realizate de casa Bayer, după cel de al doilea război mondial, cuprinde 39 de lucrări originale, la efectuarea cărora şi-au dat concursul 60 de cercetători ştiinţifici ai acestei case.

După natura problemelor dezbătute în aceste lucrări, volumul V „Medicina şi chimia" se poate împărţi în şase părţi :

Partea I, consacrată chimioterapiei infecţiilor bacteriene, cuprinde 12 lucrări, dintre care parte au dus la prepararea unor săruri de penicilină, streptomicină şi dihidrostreptomicină greu solubile, iar altele, la obţinerea de noi derivaţi ai sulfamidelor şi noi tuberculostatice, atît din grupa tiosemicarbazonelor, cît şi din grupa hidrazidelor acidului izonicotinic. Tot în acest capitol sînt prezentate noile realizări în legătură cu chimioterapia pe bază de derivaţi chinoinici.

Partea a II-a a lucrării cuprinde patru teme în care sînt prezentate probleme în legătură cu chimioterapia malariei şi a schistosomiazelor. Din rezultatele acestor cercetări amintim prepararea iod-atebrinei marcată cu I^{131} şi obţinerea de noi medicamente care permit ca, prin administrare orală, să combată schistosomiazele.

Partea a III-a prezintă, în cadrul celor 14 lucrări, farmacologia anumitor preparate obţinute de casa Bayer. Dintre acestea amintim : cercetările în legătură cu acţiunea înlocuitorilor de plasmă de natură polivinilpirolidonică, studiul acţiunii antihistaminice a combinaţiilor de tipul tetrahidro-γ-carbolină şi de tipul fenotiazinei.

Partea a IV-a este consacrată cercetărilor în legătură cu unele probleme generale despre vitamine, dintre care amintim „studiul critic al metodelor de dozat vitamina B_1 prin metoda tiocromului".

Partea a V-a abordează unele cercetări în legătură cu problema cancerului ; astfel, dr. Hackmann prezintă date asupra rezultatelor obţinute în cercetările experimentale şi clinice referitoare la cîteva substanţe folosite în tratamentul cancerului. O atenţie deosebită merită şi studiul dr. Schmidt-Kastner în legătură cu biosinteza unor actinomicine. Prin biosinteza acestor actinomicine, casa Bayer urmăreşte să ajungă la obţinerea unei actinomicine cu activitate citostatică mare şi toxicitate redusă şi care ar putea fi întrebuinţată în tratamentul anumitor boli canceroase.

Partea a VI-a se ocupă cu unele probleme privind medicina veterinară şi de combatere a dăunătorilor.

„Medicina şi chimia", vol. V, prin diversitatea problemelor expuse, ca şi prin seriozitatea cu care rezolvă şi stabileşte concluziile ştiinţifice este de un real folos cercetătorilor care lucrează în domeniul sintezei medicamentelor şi al experimentării clinice a acestora.

D. Gr. Constantinescu

PHARMAZEUTISCHES WORTERBUCH
(Lexicon farmaceutic, ediţia a II-a)

C. Hunnius

Editura Walter de Gruyter şi Co, Berlin, 1955 (610 pagini)

Un lexicon are marele avantaj de a prezenta, într-o formă condensată, un maximum de noţiuni ; acesta este motivul pentru care astfel de lucrări sînt în general bine primite.

Faţă de alte ştiinţe, farmacia — prin complexitatea ei — ridică o serie de greutăţi la redactarea unui lexicon complet, sau cît mai complet, deoarece este destul de dificilă o delimitare între noţiunile „pur farmaceutice" şi multe noţiuni de chimie, botanică, medicină etc.

Pentru a fi cît mai complet, un lexicon farmaceutic ar trebui să mai cuprindă și specialitățile de medicamente ; acestea, însă, ar ocupa singure cîteva volume, și, variind de la o țară la alta, ar limita valoarea lucrării. De asemenea, ar trebui să cuprindă sinonimele medicamentelor, dar acestea nu ar prezenta interes, în multe cazuri, decît pentru țara în care apare lucrarea. Aceste greutăți sînt, credem, motivul pentru care astfel de lucrări sînt puțin numeroase în domeniul farmaciei.

Lexiconul farmaceutic de C. Hunnius, conceput pe un plan mai restrîns, prezintă o lucrare destul de completă. El cuprinde 610 pagini și este împărțit în lexiconul propriu zis și un număr de 16 tabele (70 de pagini) în care sînt redate prin text și cifre următoarele date : intoxicații și antidoturi, incompatibilități, doze maxime, măsuri și greutăți, greutatea picăturilor, prescurtările folosite în prescripțiile medicale, unități biologice, reacții de culoare pentru alcaloizi, indicatori, sistemul periodic al elementelor etc. Aceste tabele sînt bine alese și întocmite.

În partea de lexicon propriu zis, sînt trecute toate substanțele din Farmacopee, fiecare din ele cu menționarea denumirii respective în limba latină și germană.

Formele farmaceutice sînt incluse într-o grupă separată (Arzneiformen), destul de restrînsă, ceea ce limitează prea mult prezentarea unui capitol atît de important pentru practica farmaceutică.

Textul lexiconului este însoțit de 80 de fotografii sau scheme, în care sînt redate ustensile și aparatură farmaceutică.

Lexiconul farmaceutic de C. Hunnius este o lucrare de un real folos, atît pentru farmaciști, cît și pentru nespecialiștii care doresc să-și precizeze anumite noțiuni tehnice.

N. Stanciu

LA CHIMIE DES VITAMINES ET DES HORMONES
(Chimia vitaminelor și hormonelor)
(Chimia vitaminelor, vol. I)

Joseph Sivadjian

Editura Gauthier-Villars, Paris, 1949 (485 pagini).

Această a treia ediție apare după 11 ani de la publicarea ediției precedente și este, spre deosebire de ea, împărțită în două volume :primul consacrat chimiei vitaminelor, iar al doilea, hormonelor steroide.

Volumul I, pe care îl recenzăm, a început să fie redactat în noiembrie 1943 și, deși s-a definitivat în iunie 1946, tipărirea lui s-a făcut cu mare întîrziere, în 1949. De aceea, chiar în momentul editării, cîteva din capitole cum sînt capitolele III-IX (vitamina E, K, C, B_2 B_1, B_6, PP) necesitau o serie de actualizări, iar la capitolul I, relativ la vitamina A a cărei sinteză se realizase între timp, se impuneau modificări importante. De asemenea, conținutul acestei ediții este depășit în ceea ce privește progresele realizate între timp în domeniul acidului folic, biotinei și a acidului pantotenic

În schimb, volumul acesta conține, față de ediția precedentă, capitole noi consacrate vitaminelor necunoscute sau insuficient cunoscute în 1938 și anume : capitolele VI, VII, IX-XIV, cu privire la vitaminele antihemoragice, vitamina antipelagroasă, acidul pantotenic, biotina, vitaminele permeabilității capilare, acizii grași esențiali, acidul folic, vitamina E.

În același timp, autorii au exclus din ediția a III-a studiile relative la colină, acid p. aminobenzoic și inozitol, a căror natură vitaminică nu li s-a părut complet dovedită, structura lor chimică fiind de altfel bine cunoscută și din manualele clasice de chimie.

Volumul I este împărțit în 14 capitole, alcătuind monografii separate : vitamina A, vitamina D și calciferolul, vitamina E, K, C, B_2, B_1, B_6, PP, acidul pantotenic, biotina, vitamina P, F. În cadrul monografiei, prezentarea se face după o schemă-tip conținînd : istoric, stare naturală și răspîndire, constituție, preparare, proprietăți fizico-chimice, reacții de identificare și de dozare, proprietăți fiziologice. Fiecare monografie în parte reprezintă o punere la punct detaliată și completă la acea vreme (1943) a datelor existente în literatura de specialitate și a căror sistematizare și interpretare constituie o contribuție de seamă a autorului.

Bibliografia existentă la sfîrșitul fiecărui capitol este completă și precisă.

Volumul I, referitor la chimia vitaminelor, deși este în bună măsură depășit de progresele realizate în ultimii ani, în acest domeniu de cercetare, se recomandă să fie consultat pentru o primă orientare și ca sursă primară de documentare în domeniul vitaminologiei.

Mariana Georgescu

NOTE

În legătură cu hotărîrea Colegiului de redacție — de a însera în revistă, sub formă de rezumate, unele articole, care, fie datorită dimensiunii lor, repetării subiectului sau altor motive, nu pot fi publicate în întregime — prezentăm cîteva asemenea lucrări, primite la redacție în cursul anului 1956.

DIN ACTIVITATEA CENTRULUI DE PUNCTE FARMACEUTICE DIN GALAȚI

Farm. **Elena Martinescu,** Galați

După ce scoate în evidență importanța asistenței cu medicamente desfășurată în mediul rural prin rețeaua de puncte farmaceutice, autorul vorbește despre rolul pe care-l îndeplinește în această acțiune Centrul de puncte.

În continuare sînt arătate, pe scurt, atribuțiile colectivului de la Centrul de puncte, care elaborează preparate galenice și efectuează diviziunile destinate punctelor farmaceutice.

Totodată, autorul expune în mod critic și autocritic deficiențele funcționale și organizatorice înregistrate uneori în desfășurarea muncii, ca : întîrzieri în livrarea comenzilor, insuficienta legătură cu farmaciile îndrumătoare, erori în calcularea facturilor și omisiuni în livrări, expedierea medicamentelor în ambalaje necorespunzătoare etc.

În concluzie, sînt sugerate unele măsuri care se impun pentru îmbunătățirea muncii ca : repartizarea unui spațiu corespunzător și afectarea de mobilier adecvat, elaborarea de către Direcția generală farmaceutică a unui regulament de organizare și funcționare a Centrului de puncte, tipărirea de ambalaje (pungi, etichete) prevăzute cu emblema unității, denumirea produsului, cantitate, preț etc.

ENERGIA NUCLEARĂ ȘI APLICAȚIILE EI MEDICALE

Farm. **N. Catrina,** Craiova

Prima parte a articolului expune, în linii mari, etapele pe care le-au parcurs în ultimii 60 de ani cercetările întreprinse în domeniul energiei nucleare.

În continuare, autorul face cîteva considerații cu privire la folosirea substanțelor radioactive în scopuri terapeutice.

Acest referat general a fost prezentat în cadrul Societății științelor medicale, Secția Farmacie, Craiova, în cursul anului 1956.

IMPORTANȚA PUNCTELOR FARMACEUTICE DE GRADUL II

Farm. **I. Schäfler,** Tecuci

Articolul cuprinde o analiză comparativă bine documentată privind asistența cu medicamente desfășurată în mediul rural prin punctele farmaceutice de pe lîngă cooperativele sătești și punctele farmaceutice din cadrul dispensarului de circumscripție sanitară rurală.

Pe baza unei examinări minuțioase, pe o perioadă de 4 luni, a activității de aprovizionare și desfacere a punctelor farmaceutice de tip superior din localitățile Barcea și Cosmești din raionul Tecuci, autorul scoate în evidență neta superioritate funcțională și eficiență sanitară a acestora față de punctele de pe lîngă cooperativele sătești. Adăugînd la aspectele pozitive de mai sus și dezvoltarea continuă pe care acestea au luat-o din punctul de vedere al activității propriu zise de desfacere, autorul subliniază necestiatea ca ele să fie extinse într-o măsură cît mai mare.

DESPRE CROMATOGRAFIE

Farm. **Elena Sorescu,** farm. **E. Gavrilă,** Craiova

În prima parte a articolului, autorii dau definiția cromatografiei și arată importanța ei ca metodă de analiză și de dozare a diferitelor substanțe chimice.

În continuare, sînt descrise și explicate cel trei tipuri de determinări cromatografice și anume : cromatografia de adsorbție, cromatografia de repartiție și cromatografia prin schimb de ioni.

Referatul a fost expus în cadrul Societății științelor medicale, Secția Farmacie, Craiova, în cursul anului 1956.

ISTORICUL DEZVOLTĂRII FARMACIEI

Farm. **C. Mazarini**

Autorul prezintă evoluția practicii și apoi a științei farmaceutice, de la începuturile lor pînă în zilele noastre, descriind pe scurt următoarele etape : perioada celor mai îndepărtate timpuri ; perioada hipocratică ; perioada greacă ; perioada alchimiei ; perioada modernă.

În partea a doua, se face un scurt istoric al dezvoltării farmaciei și farmacistului în țara noastră, insistîndu-se asupra cîtorva momente cruciale pentru progresul profesiunii farmaceutice.

ORGANIZAREA CONTROLULUI INTERIOR ÎN FARMACIA NR. 2 TIMIŞOARA

Farm. T. Weisz, Timişoara

Avînd sarcina de a urmări calitatea medicamentului în Farmacia nr. 2 din Timişoara, autorul expune măsurile luate pentru aplicarea controlului interior în toate sectoarele de activitate tehnică ale unităţii.

Pentru asigurarea unui sistem cît mai corespunzător, autorul şi-a împărţit activitatea pe cinci sectoare distincte de muncă şi anume:

— analiza calitativă a substanţelor medicamentoase primite şi existente în farmacie;

— analiza produselor elaborate, care, însă, din lipsa unei dotări corespunzătoare (balanţa analitică, soluţii titrate) a fost foarte limitată;

— controlul utilajului cu completarea lipsurilor de instrumentar, înlocuirea celor defecte sau degradate şi reglarea şi verificarea periodică a balanţelor şi cumpenelor de mînă;

— organizarea şi controlul vînzării manuale, privind ambalajul diviziunilor, etichetarea, exactitatea cantităţilor etc;

— controlul recepturii avînd la bază indicaţiile din regulamentul personalului de farmacie din U.R.S.S., care prevede o formă multiplă de control: prin interogare, tacit, organoleptic, fizic, chimic calitativ, controlul prezentării exterioare a medicamentelor.

Totodată, pentru îmbunătăţirea condiţiilor de lucru a recepturiştilor şi creşterea productivităţii muncii, autorul preconizează o serie de măsuri, ca': introducerea sistemului de receptură pe două forme farmaceutice (lichide şi solide) şi amenajarea recepturilor în acest sens; desemnarea unui al treilea recepturist pentru reţete simple, cu un loc de muncă bine determinat; organizarea muncii în sensul de a se putea acorda prioritate, fără dificultăţi, reţetelor „cito", „statim" şi celor pentru copii; stabilirea unei forme de colaborare tehnică productivă între farmacist şi laborant, sub directa supraveghere a farmacistului.

Datorită, însă, spaţiului restrîns de care dispunea farmacia la acea dată, şi, uneori, din cauza opoziţiei cîtorva din farmaciştii recepturişti, unele propuneri nu au putut fi aplicate.

Capitolul privind controlul recepturii este completat cu o serie de exemplificări a metodelor aplicate şi a rezultatelor obţinute, însoţite de observaţii personale ale autorului, care îşi precizează în acest sens punctul său de vedere, determinat experimental, asupra eficienţei şi valorii practice a unora din formele de control folosite.

RECTIFICARE

la Revista Farmacia nr. 3/1957

La articolul „Determinarea suprafeţei specifice a cărbunelui adsorbant" de farm. dr. A Constantinescu apărut în revista Farmacia nr. 3, se face următoarea rectificare la pag. 233 rîndul 27 de jos în sus:

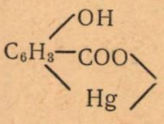
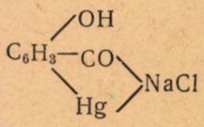
se va citi:	în loc de:
.... am folosit relaţia:	....am folosit relaţia:
....$S = \Gamma_\infty \times N \times q$	în care
în care	$S = \Gamma_\infty \times N \times q$
Γ_∞ = moli adsorbiţi/g....	Γ_∞ = moli adsorbiţi/g....

iar la rîndul 6 de jos în sus

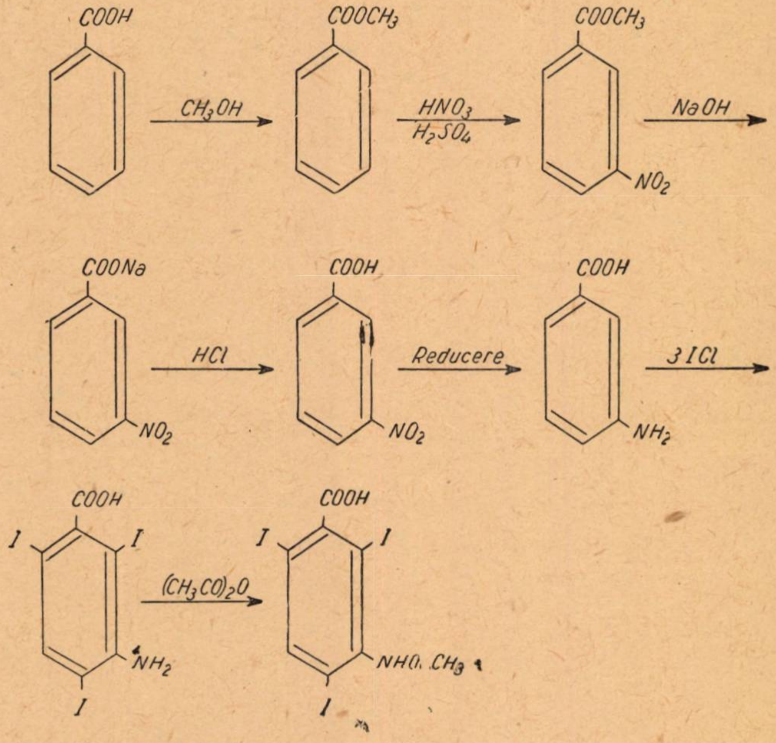
se va citi:	în loc de:
.... $S = \Gamma_\infty \times N \times q$	în care
în care	$S = \Gamma_\infty \times N \times q$
Γ_∞ = moli/g....	Γ_∞ = moli/g....

La articolul „Incercări pentru identificarea şi dozarea alcaloizilor din secara cornută prin cromatografia pe hîrtie" de farm. dr. N. Sterescu şi farm. S. Facher apărut în revista Farmacia nr. 3 cantităţile care se pipetează pe linia de start se vor socoti de zece ori mai mari.

E R A T A

Pag.	*Rîndul:*	*Se va citi:*	*In loc de:*
345	17 de sus în jos	Tabelul I	Tabelul II
348	22 de sus în jos		
375	7 de sus în jos	Instituirea	Instruirea

378 Schema corectă a sintezei iodorenului este:



Farmacia nr. 4/1957

Országos Műszaki
Könyvtár

E 2159

KAT

R

REFERALVA

Farmacia

REVISTA A SOCIETĂȚII ȘTIINȚELOR MEDICALE DIN R.P.R.

5

septembrie — octombrie 1957

EDITURA MEDICALĂ — STR. ARISTIDE BRIAND, 7
BUCUREȘTI

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor responsabil: conf. E. PUŞCARU
Redactor responsabil adj: farm. ELENA AITEANU
Secretar de redacţie: farm. GRAZIELLA BAICU

MEMBRI

Col. farm. dr. C. APREOTESEI. farm. E. BUNEA, prof. V. CIOCANELEA (Cluj). farm. dr. D. GR. CONSTANTINESCU, farm. M. DUICULESCU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timişoara), farm. dr. C. ICHIM (Iaşi), prof. N. IOANID, prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. I. MANTA (Cluj), prof. C. MAIOROVICI (Cluj), prof. I. MARTONFI (Tg. Mureş), farm. N. MAXIMESCU, prof. GH. NICULESCU, farm. dr. N. POPOVICI, farm. G. RACZ (Tg. Mureş), farm. D. TUDORAN, farm. I. VOICULESCU (Timişoara).

EDITURA MEDICALA
Str. Aristide Briand nr. 7
Telefoane: 3.61.06 — 6.48.89 — 3.15.89
Bucureşti

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂŢII ŞTIINŢELOR MEDICALE

Redacţia: Bucureşti, Str. Progresului nr. 8 — Telef. 4.10.82

ANUL V — SEPTEMBRIE 5 OCTOMBRIE — 1957

S U M A R

Pag.

Prof. C. POPESCU, prof. P. IONESCU-STOIAN — Conferinţa de farmacie de la Berlin 387

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Acad. RALUCA RIPAN, Cluj, farm. L. VIRF, Tg. Mureş, — O nouă metodă gravimetrică de dozare a bismutului şi aplicarea ei la determinarea preparatelor farmaceutice 393

Prof. N. IOANID, conf. GH. BORŞ, farm. dr. I. POPA, farm. ELENA ZVINCĂ — Acţiunea putrefacţiei asupra carboxihemoglobinei . 397

Conf. D. ŞTEFĂNESCU, farm. N. ŢUCHEL, farm. L. AVRAM — Tensiunea superficială a soluţiilor de electroliţi şi conductibilitatea lor specifică 403

Farm. S. FACLER, chimist SANDA MARCIAN — Consideraţii asupra metodei de extracţie în baterie aplicată la prepararea extractului de frangula 410

Farm. C. CRIŞAN, Oraşul Stalin — Randamente industriale în uleiuri eterice la cîteva plante medicinale indigene 422

Dr. ALICE ILIAN — Cercetări asupra toxicităţii acute a dipenicilinei 428

TEHNICĂ. RAŢIONALIZAREA MUNCII

Farm. dr. N. STANCIU, farm. dr. A. OPARI, farm. FLORICA CENUŞARU, farm. MARIETA VASILACHE — Valorificarea bentonitelor indigene ca materii prime pentru prepararea medicamentelor 432

Farm. AL. SZANTÓ, farm. V. CREŢU, farm. V. CONSTANTINESCU, Cluj — Aspecte din experienţa farmaciilor din regiunea Cluj în domeniul preparării soluţiilor injectabile 442

Farm. D. NICOLAU, Constanţa — Din activitatea unui cabinet pentru analiza medicamentului 455

ISTORIA FARMACIEI. FARMACOPEEA

Farm. T. PAP, Timişoara — Scurtă incursiune în istoria farmaciei din secolul al XVII-lea 458

Prof. P. IONESCU-STOIAN, farm. dr. N. STANCIU — Observaţii cu privire la preparatele farmaceutice oficinale din F.R.VII (continuare) 467

MEDICAMENTELE NOASTRE

Farm. GH. MIHAILESCU — Obţinerea vitaminei B_{12} cristalină din ficat. 476

ANASEPT
folosiți cel mai eficace
ANTISEPTIC BUCAL
20 Comprimate
ANASEPT
ANTISEPTIC BUCAL
DIRECTIA GENERALA FARMACEUTICA

Országos Műszaki Könyvtár TULAJDONA

Conferința de farmacie de la Berlin

Prof. C. Popescu, prof. P. Ionescu-Stoian

Între 16 și 19 mai 1957 a avut loc la Berlin Conferința de tehnologie farmaceutică și de învățămînt al formelor medicamentoase.

Animatorul acestei conferințe a fost profesorul Weiss, directorul Institutului farmaceutic de pe lîngă Universitatea Humboldt din Berlin. Îmbolnăvindu-se, profesorul Weiss nu a mai putut participa la această conferință, al cărei succes a fost totuși asigurat de restul colectivului de organizare, dintre care s-a remarcat dr. R. Voigt.

Participanții, al căror număr a fost destul de restrîns, erau constituiți, atît din reprezentanți ai corpului didactic, cît și din farmaciști practicieni, cărora le revenea îndrumarea și instruirea la locul de muncă a studenților repartizați în unitățile respective, această componență a asistenței asigurînd condițiile de bază pentru realizarea unor discuții fructuoase în probleme de învățămînt și de tehnologie farmaceutică.

În afara invitaților din diferitele localități ale Germaniei de răsărit și de apus, au mai luat parte delegați din Austria și din țările lagărului socialist: R. P. Bulgaria, R. P. F. Jugoslavia, R. P. Polonă, R. P. Romînă, R. P. Ungară, U.R.S.S.

Delegația noastră compusă din: prof. P. Ionescu-Stoian, directorul Institutului de cercetări farmaceutice și controlul medicamentului și farm. M. Duiculescu — directorul general al Direcției generale farmaceutice (din partea Ministerului Sănătății și Prevederilor Sociale), prof. C. Popescu, șeful Catedrei de farmacie galenică, conf. E. Pușcaru de la Catedra de chimie farmaceutică și farm. Veturia Odor — lector la Disciplina de organizare farmaceutică din cadrul Facultății de farmacie din București (din partea Societății științelor medicale), a avut nu numai prilejul de a auzi comunicări interesante și de a lua parte la discuții, dar și acela de a crea legături trainice cu personalități de seamă ale învățămîntului și profesiei farmaceutice din nenumărate țări.

Desigur, existența acestor legături ne va da posibilitatea întreținerii unui permanent schimb de experiență, fie prin corespondență, fie cu ocazia întîlnirilor la noi în țară sau în alte țări.

★

Din programul lucrărilor ca și din discuțiile purtate, s-au putut desprinde următoarele obiective ale acestei conferințe:

1. găsirea și stabilirea unei denumiri mai potrivite, care să înlocuiască termenul de „Farmacie galenică";

2. organizarea acestei discipline în funcţie de necesităţi şi ţinînd seama de progresele actuale ale ştiinţelor medicale şi farmaceutice;
3. locul şi extinderea pe care trebuie să le aibă studiul tehnologiei farmaceutice în planul de învăţămînt;
4. expunerea unor probleme de ordin teoretic şi tehnic, rezultate ale cercetărilor efectuate în domeniul tehnologiei farmaceutice.

În cadrul celor şase şedinţe de lucru, au fost programate cîte patru-şase lucrări pentru fiecare şedinţă, timpul expunerii (inclusiv discuţiile) variind, pentru fiecare lucrare, între 15 şi 45 de minute.

În ansamblu, au fost prezentate lucrări care au dezbătut organizarea şi desfăşurarea învăţămîntului tehnologiei farmaceutice, în şcolile superioare, ca şi unele probleme în legătură cu o serie de forme medicamentoase importante, ca: soluţii injectabile, colire, soluţii extractive, emulsii, unguente, aerosoli etc.

Vom aminti cîteva din comunicările susţinute:

1. *Construirea şi organizarea unui Institut galenic,* de prof. W. Awe din Braunschweig

2. *Poziţia şi însemnătatea tehnologiei farmaceutice în planul de învăţămînt şi în practica de oficină şi industrie,* de prof. L. Zechner din Graz

Autorul, arătînd că formele medicamentoase se prepară atît în farmacie, cît şi în industrie, subliniază că studenţii sînt datori să cunoască deopotrivă de bine aspectele întîlnite în prepararea lor la receptură, ca şi pe scară industrială. Astăzi, ambele aspecte menţionate sînt cuprinse în denumirea generală de „Farmacie galenică", care — de fapt — este alcătuită din două discipline separate, dar strîns legate între ele. Adesea, poziţia lor nu este încă lămurită, cu toate că tocmai aceste discipline sînt de o deosebită importanţă profesională.

3. *Despre studiul tehnologiei farmaceutice la Facultatea de farmacie din Zagreb,* de prof. F. Benzinger din Zagreb

După un scurt istoric al învăţămîntului farmaceutic, autorul arată că în 1942 ia fiinţă, în cadrul Facultăţii din Zagreb, şi Catedra de farmacie galenică. De la acea dată şi pînă în 1948, cursurile au cuprins aspecte ale preparării formelor farmaceutice la nivelul farmaciei şi mult mai puţin o tehnologie industrială.

De la 1948, această disciplină se desparte predînd distinct: a) tehnologia farmaceutică realizată în cadrul oficinei (inclusiv receptura) şi b) preparatele industriale şi semiindustriale. În continuare, se arată că stagiul de practică se efectuează în laboratorul institutului şi în întreprinderi.

4. *Studiul tehnologiei farmaceutice (receptură şi preparate galenice) la Facultatea de farmacie din Budapesta,* de prof. A. Mozsonyi din Budapesta

În această lucrare, autorul prezintă diferite aspecte legate de studiul tehnologiei farmaceutice: domeniul principal în care activează farmacistul, ca şi alte sarcini care îi revin, pe lîngă prepararea şi eliberarea medicamentelor, pregătirea farmacistului în trecut şi în prezent, disciplinele de bază şi cele de specialitate ale învăţămîntului farmaceutic, metodele şi căile de pregătire ale specializării profesionale, învăţămîntul teoretic şi practic în domeniul tehnologiei farmaceutice şi al recepturii, dotarea laboratorului cu instrumentar şi literatură de specia-

litate. controlul însuşirii cunoştinţelor (examene etc.). Conferenţiarul încheie această prezentare arătînd importanţa practicii în farmacie şi subliniind avantajele şi dezavantajele ei, ca şi rolul pe care îl are în pregătirea farmacistului.

5. *Despre stagiul de practică în tehnologia farmaceutică în şcolile de învăţămînt superior,* de W. Horsch din Leipzig

Arătînd legătura care există între teorie şi practică, autorul subliniază însemnătatea practicii şi necesitatea adîncirii studiului teoretic.

6. *Legătura dintre învăţămîntul tehnologiei farmaceutice şi practica profesională,* de K. Kuntze din Rostock

In conţinutul referatului său, autorul stabileşte, argumentînd cu numeroase exemplificări, legătura strînsă care există între partea teoretică predată în învăţămînt şi realităţile practice rezolvate curent în oficină.

7. *Cercetări asupra infuziilor şi decocturilor,* de prof. F. Modrzejewski din Lódz

După expunerea unor generalităţi, autorul se opreşte în special asupra infuziei de ipeca, obţinută prin extracţie în mediu de acid clorhidric şi asupra infuziei de digitală, extrasă cu apă caldă, în cazul cînd frunzele nu sînt stabilizate.

8. *Filtrarea prin cărbune, pentru înlăturarea pirogenelor,* de docent St. Rajkowski din Varşovia

Bazat pe numeroase experimentări proprii, verificate prin control calitativ periodic, autorul propune un aparat de laborator imaginat de el, pentru filtrarea prin cărbune.

9. *Unguent cu capsaicină şi determinarea acestei substanţe,* de prof. K. E. Schulte din Berlin

După ce indică formula de preparare, subliniind dificultatea întîmpinată la separarea capsaicinei, conferenţiarul prezintă metoda de identificare colorimetrică a acestei substanţe cu sare de molibden, precizînd totodată că, în emulsie de tip apă în ulei, capsaicina este mai activă.

10. *Dispersia cloramfenicolului în unguent,* de docent G. Kedvessy din Budapesta

În baza de unguent (materie grasă), cloramfenicolul este puţin solubil. Metoda propusă de autor prevede dizolvarea cloramfenicolului în propilenglicol şi dispersarea foarte fină a soluţiei obţinute în baza de unguent. Acest studiu este completat cu date privind conservarea în timp a preparatului respectiv.

11. *Baze de unguent moderne,* de W. Keller din Berlin

În această lucrare, se studiază polietilenoxizii ca baze de unguent.

12. *Sterilizarea atmosferei încăperilor prin substanţe chimice sub formă de aerosoli,* de Runge din Jena

Autorul prezintă un aparat cu ajutorul căruia se pot produce aerosoli în atmosfera înconjurătoare: în încăperile în care se prepară medicamente sterile, în sălile de operaţie.

13. *Unguente cu antibiotice şi factorii care influenţează absorbţia antibioticului,* de prof. Kutumova din Moscova

Autoarea prezintă rezultatele a numeroase experienţe efectuate, însoţind expunerea sa de clişee şi grafice care ilustrează acţiunea antibioticului.

Prin aceste cercetări s-a urmărit să se stabilească influența diferiților factori fizico-chimici asupra preparatului, printre care: viscozitatea, tensiunea superficială, tipul de dispersie, suprafața supusă acțiunii medicamentului, natura excipientului etc.

14. *Cercetarea experimentală a unor forme medicamentoase cu penicilină,* de prof. T. Trandafilov din Sofia

Autorul prepară supozitoare cu penicilină, folosind ca excipient untul de cacao, uleiul hidrogenat de floarea soarelui și ceara de albine (în proporție de 1—4%).

Ca urmare a experimentărilor clinice efectuate, se stabilește că doza pentru adulți trebuie mărită de trei-cinci ori față de cea administrată parenteral. Prin administrarea supozitoarelor cu penicilină se obține concentrația necesară de antibiotic în sînge.

15. *Studii în domeniul controlului analitic în laboratoarele farmaceutice,* de prof. R. Fischer din Graz

In această lucrare se prezintă o micrometodă de determinare a alcoolului în preparatele farmaceutice și se stabilește concentrația sa într-o serie de solvenți. De asemenea, se comunică rezultatele obținute cu metoda de analiză prin adsorbție.

Delegația romînă a comunicat următoarele lucrări:

16. *Asupra acțiunii coagulante și hemostatice a pectinelor din Cydonia vulgaris,* de prof. P. Ionescu-Stoian și colectivul

Din lucrare a rezultat că fracțiunile de pectine izolate dovedesc importante calități coagulante. Astfel, administrate în doze de 3—4 mg/kilocorp, acestea scad timpul de coagulare cu 70—80%.

Fracțiunile de pectine au fost cercetate și din punct de vedere al acțiunii hemostatice, constatîndu-se că, administrate intravenos la șobolani, în cantitate de 1 cg/kilocorp, ele scad timpul de sîngerare cu 20—50%.

17. *Glutamatul de hexamincobalt,* de conf. E. Pușcaru și colectivul

Se expun metoda de preparare, experimentările întreprinse și perspectivele utilizării acestui nou compus organic în terapeutică, ca stimulent al creșterii și în afecțiuni ale sistemului nervos.

18. *Esteri ai glicerinei cu acizii proveniți din oxidarea parafinelor,* de prof. C. Popescu și colectivul

Produsul, sintetizat pentru prima dată în țara noastră din materii prime indigene, nu este menționat în literatură. El poate fi folosit foarte bine la prepararea supozitoarelor (ca înlocuitor al untului de cacao) și ca bază de unguente, datorită marii sale puteri de emulsionare a apei, glicerinei și alcoolului. In concluzii, se arată comparativ valoarea acestui produs față de untul de cacao și de un preparat al Fabricii Imhausen.

Toate comunicările prezentate de delegația noastră au fost urmate de numeroase discuții, autorilor fiindu-le solicitate lucrările *in extenso,* în scopul aplicării metodelor expuse în tehnica țărilor respective.

In afara discuțiilor purtate pe marginea comunicărilor prezentate, cele care au avut ca obiect problemele ridicate de învățămîntul farmaceutic și în special de tehnologia farmaceutică, au condus la următoarele concluzii:

— Conferința de farmacie din Germania a fost foarte utilă, ea desfășurîndu-se într-un moment în care studiul tehnologiei farmaceutice are

de făcut o cotitură importantă, el trebuind să se găsească pe un drum nou și să fie în pas cu celelalte discipline științifice;

— Rezultatele discuțiilor s-au dovedit deosebit de fructuoase, date fiind hotărîrile de a fi extinse aspectele pozitive realizate în cadrul acestei manifestări științifice;

— Studiul tehnologiei farmaceutice trebuie să cuprindă în egală măsură problemele privind elaborarea formelor medicamentoase din farmacie, ca și a celor realizate de industrie;

— Denumirea acestui studiu, așa cum apare astăzi ca fiind mai rațională, este de „tehnologie farmaceutică";

— Profilul învățămîntului farmaceutic nu trebuie să fie unilateral, ci orientat (așa cum s-a desprins că este la noi în țară) spre îmbinarea armonioasă a tuturor disciplinelor științifice de bază (tehnologie farmaceutică, chimie farmaceutică, farmacognozie), fără a se neglija controlul chimic, biologic, toxicologic al medicamentului;

— Predarea studiului tehnologiei farmaceutice trebuie să aibă o extindere mai mare, cele 2 ore de curs și 4 ore de lucrări practice săptămînale, timp de 2 semestre, așa cum prevede programul facultăților din R. D. Germană, fiind cu totul insuficiente;

— Crearea unei baze materiale și a unei dotări corespunzătoare reprezintă factorul determinant pentru realizarea unor cercetări științifice la nivelul progreselor înregistrate în celelalte domenii de activitate medicală și farmaceutică;

— Efectuarea unui permanent schimb de experiență pentru rezolvarea integrală a nenumăratelor probleme legate de studiul farmaceutic teoretic și practic al acestei discipline.

★

Delegația noastră a luat legătură cu conducerea farmaceutică a Ministerului Sănătății din R. D. Germană, realizînd astfel un început de colaborare.

Cu acest prilej, s-au obținut date privind structura organizatorică a Direcției generale farmaceutice și a rețelei de unități, metodologia de planificare a medicamentelor, modul de aprovizionare a unităților, criteriile de eliberare gratuită a medicamentelor pentru salariați etc.

In completarea activității depuse pentru realizarea unor relații de colaborare științifică și profesională cît mai strînse, delegația noastră a vizitat Institutul farmaceutic de pe lîngă Facultatea de științe de la Universitatea Humboldt, farmacii de circuit închis și deschis ca și farmacii particulare.

Cu prilejul vizitelor efectuate, am putut remarca buna organizare a instituțiilor farmaceutice, parte dintre acestea dispunînd de o dotare modernă, corespunzătoare ultimelor progrese tehnice.

Față însă de posibilitățile industriei germane în domeniul aparaturii și utilajului farmaceutic, cele ce s-au realizat pînă în prezent în farmacii, sub acest aspect, nu se prezintă la nivelul așteptat.

Explicația acestei situații rezidă în însăși orientarea profilului învățămîntului farmaceutic, care a pus pînă acum un accent deosebit pe chimia farmaceutică și pe controlul medicamentului, mult avansate față de tehnologia farmaceutică.

Este drept că laboratoarele Institutului farmaceutic și farmaciile cu activitate mai bogată sînt utilate cu o serie de aparate moderne: omogenizatoare pentru unguente, aparate electrice pentru emulsionare, aparate din sticlă pentru distilarea apei (încălzite electric sau cu gaz), extractoare de diferite modele, autoclave etc. și că această aparatură se execută la comandă cu multă ușurință în minimum de timp, de către întreprinderile de specialitate.

În ce privește materialul documentar folosit, cea mai mare parte există și în bibliotecile noastre, manualele de tehnologie farmaceutică fiind editate în foarte mică măsură.

Deși relativ scurt, timpul pe care l-am petrecut în mijlocul colegilor noștri din R. D. Germană, ca și al celor din țările prietene, ne-a permis să ne orientăm și să ne informăm asupra diferitelor aspecte ale sectorului farmaceutic, ca și asupra activității dezvoltării învățămîntului și farmaciei de peste hotare.

Totodată, am avut deosebita satisfacție de a putea face cunoscut colegilor farmaciști din alte țări, parte din realizările obținute pe tărîm științific și profesional, în ultimii 10 ani, de farmacia romînă.

Credem, însă, că numărul delegațiilor trimis să participe la asemenea congrese și conferințe este cu totul insuficient față de rezultatele care se pot obține cu ocazia unor astfel de schimburi de experiență ca și față de munca de cercetare neobosită și rezultatele obținute de farmaciștii din țara noastră în domeniul științei și practicii farmaceutice.

КОНФЕРЕНЦИЯ ФАРМАЦЕВТОВ В БЕРЛИНЕ

К. Попеску, И. Ионеску-Стоян

LA CONFÉRENCE DE PHARMACIE DE BERLIN

C. Popesco, P. Ionesco-Stoian

THE BERLIN CONFERENCE ON PHARMACY

C. Popescu, P. Ionescu-Stoian

DIE APOTHEKERTAGUNG IN BERLIN

C. Popescu, P. Ionescu-Stoian

O nouă metodă gravimetrică de dozare a bismutului şi aplicarea ei la determinarea preparatelor farmaceutice *

Acad. Raluca Ripan, farm. L. Vîrf

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie analitică al Facultăţii de farmacie din Tg. Mureş, în colaborare cu Catedra de chimie generală a Universităţii „V. Babeş", Cluj

Determinarea cantitativă a bismutului se poate executa prin cele mai diverse metode fizice, fizico-chimice sau pur chimice; în practica zilnică de laborator se întrebuinţează însă cele chimice şi, în special, metoda gravimetrică.

Deşi farmacopeele preferă, în general, procedeele expeditive şi comode, ele recurg totuşi — datorită preciziunii lor — la metode gravimetrice, oarecum mai costisitoare din punct de vedere al timpului şi execuţiei determinărilor.

În timp ce Farmacopeele sovietică şi romînă (1, 2) determină bismutul, atît din compuşii anorganici, cît şi organici, prin simplă calcinare directă la oxid de bismut (Bi_2O_3), Farmacopeea Ungară îl dozează sub formă de fosfat. După părerea majorităţii autorilor, metoda prin calcinare directă la oxid nu poate da rezultate precise, deoarece, preparatele de bismut conţin de cele mai multe ori impurităţi de metale grele, astfel că se determină şi un complex întreg de alţi oxizi, o dată cu oxidul de bismut care interesează.

Pe de altă parte, unele combinaţii fiind volatile la temperatura de calcinare, rezultatele obţinute sînt inferioare, fără să mai vorbim de pierderile prin împrăştiere sau chiar prin explozie (cum este cazul azotaţilor), care se pot produce în urma încălzirii prea puternice a substanţei.

Acestea ar fi unele cauze pentru care diferiţi autori recomandă transformarea combinaţiilor de bismut în carbonaţi sau în carbonaţi bazici şi, numai după aceea, trecerea lor în oxizi, prin calcinare. Farmacopeea ungară recurge la o metodă de dozare complicată, sub formă de fosfat, care reclamă reactivi mulţi şi un pH bine determinat (5,3).

Dintre procedeele de dozare gravimetrică, precise şi răspîndite în practica laboratoarelor, trebuie amintită şi metoda de determinare a

* Lucrare comunicată la Zilele farmaceutice ale Regiunii Autonome Maghiare, la 10—12 decembrie 1956.

bismutului sub formă de iodură de bismutil (5). În acest caz, ionul de bismut reacționează cu ionul de iod, formînd, în prima fază, un precipitat negru de iodură de bismut:

$$Bi(NO_3)_3 + 3\ KI = BiI_3 + 3\ KNO_3$$

care, în prezența unui exces de ioni de iod, se dizolvă cu formarea unui complex solubil de culoare portocalie:

$$BiI_3 + KI = K(BiI_4).$$

Sub acțiunea unei mari cantități de apă și la fierbere, iodura de bismut, ca și tetraiodobismutatul de potasiu, suferă o hidroliză, transformîndu-se cantitativ în iodură de bismutil, precipitat de culoare roșie-cărămizie. Din cauza solubilității mari a iodurii de bismutil în acizi minerali, soluția se tamponează cu acetat de sodiu.

După cum se poate observa, această metodă necesită condiții speciale de lucru: un volum mare de apă, fierbere pe baia de apă timp de 1/2 oră, tamponare cu acetat de sodiu în prezența metiloranjului etc.

În schimb, noua metodă de dozare a bismutului sub formă de iodură de bismutil cu ajutorul piridinei, preconizată de noi, este caracterizată prin simplitate, rapiditate și precizie.

Principiul metodei

Soluția conținînd ioni de bismut se tratează cu iodură de potasiu, pînă cînd precipitatul de iodură de bismut, de culoare neagră, se dizolvă și trece în soluție sub formă de tetraiodobismutat de potasiu. Se adaugă piridină picătură cu picătură, sub continuă agitare. Se formează un complex de culoare portocalie, care, sub acțiunea căldurii, se transformă într-o serie de complecși colorați de la roșu la vișiniu [1].

Sub acțiunea căldurii și a pH-ului 5—6, creat prin tratare cu piridină, complecșii instabili suferă o hidroliză și o transformare cantitativă în iodură de bismutil (BiOI).

Partea experimentală

Reactivi necesari: 1) iodură de potasiu 10%; 2) piridină; 3) acid azotic concentrat.

Se cîntărește din proba de analizat o cantitate astfel calculată încît să conțină 0,04—0,06 g bismut metalic. Se dizolvă în cît mai puțin acid azotic concentrat, la nevoie prin încălzire, și apoi se diluează cu apă distilată, pînă la aproximativ 150 ml. Soluția astfel obținută se încălzește la 50—60° și se tratează cu iodură de potasiu 10%, pînă cînd precipitatul negru de iodură de bismut trece în soluție. În acest moment se adaugă piridină, agitînd cu o baghetă de sticlă, cînd complecșii care au luat naștere se descompun prin hidroliză în iodură de bismutil. Adăugarea piridinei se continuă pînă în momentul în care ultima picătură de piridină nu mai produce nici un fel de tulburare. În

[1] Studiul acestor complecși va forma obiectul unei comunicări viitoare.

acest moment, soluţia a atins pH-ul optim, cuprins între 5 şi 6, ceea ce înseamnă că bismutul a precipitat cantitativ sub formă de iodură de bismutil. Se încălzeşte mai departe la flacără, pînă aproape de punctul de fierbere, şi se controlează încă o dată, cu o picătură de piridină, dacă precipitarea a fost cantitativă. Precipitatul cristalin care se depune repede se filtrează după răcire, se spală cu apă distilată şi se usucă la 100^0, pînă la greutate constantă.

Pentru verificarea rezultatelor (cuprinse în tabelul I) s-a folosit o soluţie etalon cu T = 0,0097348 g Bi, media titrurilor, obţinută practic, fiind 0,009783 g Bi.

Tabelul I

Conţinutul de bismut stabilit teoretic (în mg)	Conţinutul de bismut determinat practic (în mg)	Diferenţa între coloana 1 şi 2 (în mg)
38,9396	39,132	+ 0,1924
48,6744	48,915	+ 0,2406
58,4092	58,698	+ 0,2888
68,1440	68,481	+ 0,3370
77,8788	78,264	+ 0,3852
87,6136	88,047	+ 0,4334
97,3484	97,830	+ 0,4816

Determinarea bismutului din preparate farmaceutice. Metoda descrisă a fost aplicată cu rezultate bune şi la determinarea bismutului din substanţele anorganice şi organice întrebuinţate în medicină şi anume: *bismutum subsalicilicum; bismutum subgalicum; bismutum subnitricum; bismutum subcarbonicum.* Pentru fiecare din substanţele menţionate, cantităţile necesare pentru analiză au fost astfel stabilite de noi (în ordinea citată) : 0,3 g; 0,4 g; 0,3 g; 0,9 g.

Pentru a verifica exactitatea metodei, au fost executate şi analize de control, dozînd bismutul sub formă de fosfat (după prevederile Farmacopeei ungare).

Rezultatele obţinut sînt prezentate în tabelul II.

Tabelul II

Nr. crt.	Preparatul	Conţinutul în bismut admis de Farmacopee (în Bi_2O_3%)	Rezultate obţinute prin metoda cu piridină (în Bi_2O_3%)	Rezultate obţinute prin metoda de dozare sub formă de fosfat (în Bi_2O_3%)
1.	*Bismutum subsalicilicum*	63—65,2	62,27	63,41
2.	*Bismutum subgalicum*	52—56	53,89	54,01
3.	*Bismutum subnitricum*	79—82	80,36	80,97
4.	*Bismutum subcarbonicum*	90—92	90,09	1,76

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Farmacopeea U.R.S.S., ediţia a VIII-a, Moscova, 1952.
2. * * * — Farmacopeea romînă, ediţia a VI-a şi a VII-a, Bucureşti, 1948 şi 1956.
3. * * * — Farmacopeea ungară, ediţia a V-a, Budapesta, 1954.
4. MACAROVICI C. — Manual de chimie analitică cantitativă, Editura tehnică, Bucureşti, 1956.
5. SARUDI I. — Bevezetés a mennyisègi analitikai kémiába, Budapesta, 1945.

РЕЗЮМЕ

НОВЫЙ ГРАВИМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИСМУТА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Ралука Рипан, Л. Вырф

Раствор, содержащий ионы висмута, обрабатывается иодистым калием до тех пор, пока черный осадок иодистого висмута расстворяется и переходит в раствор в форме тетраиодовисмутата калия. Благодаря прибавлению пиридина образовывается комплексное соединение оранжевого цвета, которое под влиянием теплоты превращается в ряд комплексных соединений, окрашенных от красного до вишневого цвета. Эти нестойкие комплексные соединения подвергаются под влиянием теплоты и pH 5—6, образовавжегося в результате обработке пиридином, гидролизу и количественному превращению в иодвисмутит (BiOI).

RÉSUMÉ

UNE NOUVELLE MÉTHODE GRAVIMÉTRIQUE POUR LE DOSAGE DU BISMUTH ET SON APPLICATION À LA DÉTERMINATION DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES

Raluca Ripan, L. Vîrf

La solution contenant des ions de bismuth est traitée avec de l'iodure de potassium jusqu'à ce que le précipité noir d'iodure de bismuth soit dissous et passe dans la solution sous forme de tetraiodobismuthate de potassium. En y ajoutant de la pyridine il se forme un complexe de couleur orange, lequel, sous l'action de la chaleur, se transforme dans une série de complexes colorés à partir du rouge au rouge-d'écarlate. Ces complexes instables subissent — sous l'influence de la chaleur et du pH 5—6 créé par le traitement avec la pyridine — une hydrolyse et une transformation quantitative, en iodure de bismuthil (BiOI).

SUMMARY

A NEW GRAVIMETRIC METHOD FOR BISMUTH DETERMINATION AND ITS APPLICATION FOR THE DETERMINATION OF PHARMACEUTIC SUBSTANCES

Raluca Ripan, L. Vîrf

The solution containing bismuth ions is treated with potassium iodide, until the black bismuth iodide precipitate is solved as potassium tetraiodobismuthate. The addition of pyridine leads to the formation of an orange-coloured complex which, under the influence of heat, is transformed into a series of complexes coloured between red and crimson. Under the influence of heat and that of a pH between 5 and 6 created by pyridine addition, these instable complexes undergo hydrolysis and a quantitative transformation into bismuthyl iodide (BiOI).

ZUSAMMENFASSUNG

EINE NEUE METHODE ZUR GRAVIMETRISCHEN BESTIMMUNG DES WISMUTS UND IHRE ANWENDUNG BEI DER UNTERSUCHUNG VON PHARMAZEUTISCHEN PRÄPARATEN

Raluca Ripan, L. Vîrf

Die Wismutionen enthaltende Lösung wird mit Kaliumjodid versetzt bis sich der schwarze Wismutjodidniederschlag löst und als Kalium tetrajodobismuticum in die Lösung übergeht. Durch Zusatz von Pyridin entsteht eine orangegelbe Verbindung, die sich unter Wärmeeinwirkung in eine Reihe von Verbindungen von roter bis weichselroter Farbe verwandelt. Diese instabilen Verbindungen erleiden unter Einfluß der Wärme und des durch die Versetzung mit Pyridin entstandenen pH von 5—6 eine Hydrolyse und eine mengenmäßige Umwandlung in Bismutyljodid.

Acţiunea putrefacţiei asupra carboxihemoglobinei

Prof. **N. Ioanid**, conf. **Gh. Borş**, farm. dr. **I. Popa**, farm. **Elena Zvîncă**

Lucrare efectuată în Laboratorul de toxicologie al Facultăţii de farmacie, Bucureşti

Pentru toxicologia aplicată (chimia judiciară), identificarea carboxihemoglobinei prezintă un deosebit interes.

Obişnuit, metoda de cercetare a carboxihemoglobinei este cea spectroscopică, care se bazează pe identificarea bandelor de absorbţie ale oxihemoglobinei şi carboxihemoglobinei şi compararea ulterioară a acestora în raport cu anumite substanţe reducătoare.

La spectroscop, atît sîngele normal, cît şi sîngele care conţine oxid de carbon, prezintă un spectru de absorbţie caracterizat prin două bande de absorbţie situate în dreptul culorilor galben şi verde şi care, la prima vedere, par aproape identice.

Pentru diferenţierea lor, sîngele se tratează cu o substanţă reducătoare (de preferinţă polisulfură de amoniu 10%), în care caz oxihemoglobina trece în hemoglobină redusă şi în locul celor două benzi de absorbţie apare una singură, cu o poziţie intermediară (banda lui Stokes), fără ca să se producă vreo schimbare a carboxihemoglobinei.

Această metodă fizică, de altfel foarte sensibilă, nu dă rezultate certe atunci cînd conţinutul în oxid de carbon este mai mic de 3 : 100 sau cînd sîngele este putrefiat.

În acest din urmă caz, sub influenţa combinată a amoniacului şi a hidrogenului sulfurat (rezultate din putrefacţie), hemoglobina este transformată în hematină alcalină care, prin reducere, trece în hemocromogen, cu un spectru de absorbţie caracterizat tot prin două bande în galben şi verde; în prezenţa carboxihemoglobinei, bandele respective apar suprapuse.

În cazul sîngelui putrefiat, nici chiar metodele chimice (1,2) nu dau rezultate certe.

Pentru motivele menționate, noi am luat în studiu problema identificării oxidului de carbon în sîngele putrefiat ca si acțiunea putrefacției asupra carboxihemoglobinei.

După cum am arătat, metoda spectroscopică nu dă rezultate atunci cînd cantitatea de oxid de carbon este sub 3 : 100 ml sînge sau cînd sîngele este putrefiat.

Pentru a verifica influența substanței reducătoare asupra examenului spectroscopic, am folosit (în afară de polisulfură de amoniu) și alți reducători și anume: hidroxilamina, hidrazina și rongalita.

Dintre aceștia, am constatat că hidroxilamina reacționează foarte violent, chiar în diluții destul de mari, descompunînd carboxihemoglobina; hidrazina deși reacționează ceva mai slab, duce tot la un rezultat negativ, pe cînd rongalita nu are nici o influență.

★

În cazul sîngelui putrefiat, cînd, atît metoda spectroscopică, cît și metodele chimice (1) nu dau un rezultat cert, trebuie să se recurgă la extragerea gazelor din sînge și analizarea lor.

În acest scop, ne-am servit de metoda și aparatul Nicloux; sîngele încălzit în vid pune în libertate, sub influența acidului fosforic, toate gazele pe care le conține, iar acestea sînt identificate prin absorbție, pe cuva de mercur, cu reactivi selectivi.

Intr-o astfel de analiză gazometrică, bioxidul de carbon este absorbit de hidroxidul de potasiu, oxigenul de pirogalol în mediu alcalin, iar oxidul de carbon de clorură cuproasă în mediu de acid clorhidric concentrat. După absorbția fiecărui gaz de către reactivul respectiv, se citește volumul absorbit, reziduul gazos neabsorbit fiind constituit numai din azot.

Am studiat acțiunea putrefacției asupra carboxihemoglobinei pe 16 probe de sînge (fie provenind de la cadavrele unor intoxicați cu oxid de carbon, fie pregătite de noi prin saturarea sîngelui cu acest gaz), conservate în diverse condiții de temperatură și cercetate la diferite intervale de timp.

Rezultatele obținute sînt înscrise în tabelul I, ele fiind exprimate în volume și raportate la 100 ml sînge.

Concomitent, am încercat să înlocuim acidul fosforic cu alți defecanți ai materiilor albuminoide, ca: soluție saturată de acid picric, reactiv cloro-sulfuric, acid silico-tungstic, acid tanic, acid tartric, clorură de zinc, sulfat de cupru, formol, bisulfit de sodiu, ca și un amestec-tampon de acetat de sodiu-acid acetic.

Din datele lui Griffon (4), care arată rezultatele comparative obținute prin întrebuințarea ca defecant a acidului fosforic și fericianurei de potasiu, reiese că, în ceea ce privește oxidul de carbon, rezultatele sînt comparabile. In schimb, la bioxidul de carbon și oxigen, rezultatele sînt contradictorii; astfel, la acidul fosforic, cantitatea de oxigen este mai mică și bioxidul de carbon mai mare, iar la fericianură, raportul este invers.

Dintre reactivii încercați de noi, am obținut rezultate bune numai cu soluția saturată de acid picric, reactivul cloro-sulfuric și soluția

1. Sînge conservat în borcane deschise la temperatura obişnuită *Tabelul I*

Proba	1				2				3				4				5			
Timpul	La recoltare	1 lună	3 luni	6 luni	La recoltare	1 lună	3 luni	6 luni	La recoltare	1 lună	3 luni	6 luni	La recoltare	1 lună	3 luni	6 luni	La recoltare	1 lună	3 luni	6 luni
Vt	62	43	37	55	52	66	22	31	108	118	96	122	—	102	103	111	36	84	—	84
CO_2	27	25	7	2	26	49	6	2	68	64	62	0	—	80	87	28	10	67	—	4
O_2	8	2	6	3	4	3	7	7	2	6	4	7	—	2	2	5	4	2	—	8
CO	14	6	2	1	4	3	2	2	16	2	2	1	—	10	9	8	11	9	—	4
N_2	13	10	22	49	18	11	27	20	22	46	28	114	—	10	5	70	11	6	—	68

Proba	6				7				8				9			
Timpul	La recoltare	1 lună	3 luni	6 luni	La recoltare	1 lună	3 luni	6 luni	La recoltare	1 lună	3 luni	6 luni	La recoltare	1 lună	3 luni	6 luni
Vt	82	—	13	28	87	—	86	25	70	44	38,6	—	159	457	366	200
CO_2	58	—	2	1	4	—	68	1	58	18	35	—	100	272	345	131
O_2	2	—	4	3	5	—	4	3	2	8	3	ratat	7	64	2	11
CO	10	—	2	1	11	—	3	1	2	1	0,5	—	6	5	4	0
N_2	12	—	5	23	67	—	11	22	8	17	0,1	—	46	116	15	58

2. Sînge conservat în sticle închise, la temperatura de $+5 - +7^0$

Proba	1				2				3				4			
Timpul	La recoltare	1 lună	3 luni	6 luni	La recoltare	1 lună	3 luni	6 luni	La recoltare	1 lună	3 luni	6 luni	La recoltare	1 lună	3 luni	6 luni
Vt	35	140	110	—	68	58	78	—	59	120	300	—	190	159	74	—
CO_2	12	44	52	—	31	32	24	—	22	87	283	—	56	76	20	—
O_2	3	6	6	—	5	1	4	—	4	5	2	—	20	17	4	—
CO	10	8	6	—	11	9	8	—	15	8	4	—	10	4	2	—
N_2	10	82	46	—	21	16	42	—	18	20	11	—	104	62	48	—

Tabelul II

Defecanții întrebuințați pentru extragerea gazelor din sînge

Proba de sînge	Gazul	Fără defecant	Acid fosforic	Reactiv cloro-sulfuric	Acid picric	Soluție tampon acid acetic-acetat de sodiu	Acid tartric	Clorură de zinc	Acid tanic	Sulfat de cupru	Soluție de formaldehidă	Soluție de bisulfit de sodiu	Acid silicotungstic
1	Vt	72	83	77	40	54	38	42	66	117	20	30	
	CO_2	14	36	35	18	4	12	16	22	10	7	18	
	O_2	11	2	1	3	6	3	3	4	9	2	1	
	N_2	38	36	32	11	36	15	15	33	91	8	5	
2	Vt	45	90	53	57	18	92	89	145	145			
	CO_2	29	30	17	33	0	32	29	33	28			
	O_2	1	10	4	4	4	5	8	2	16			
	CO	4	10	8	10	10	9	9	9	4			
	N_2	11	40	24	10	4	46	43	101	97			
3	Vt	90	64	74	104	40	117	120	128				95
	CO_2	70	51	50	56	10	89	90	100				67
	O_2	1	2	1	2	2	3	4	2				3
	CO	6	9	9	9	9	8	6	6				6
	N_2	13	2	14	37	19	17	20	20				19

tampon acetat de sodiu — acid acetic (1 p CH_3COOH 5n + 3 p $CH_3COONa . 3H_2O$ 3n, avînd un pH 5,0—5,1).

În privința celorlalți defecanți folosiți, s-a constatat că ei nu permit completa punere în libertate a gazelor conținute în sînge și, în același timp, spuma care se formează în aparat în timpul fierberii reține o parte din gazele eliberate.

Este de remarcat că folosirea acidului tanic, care descompune aproape complet sîngele, pe lîngă faptul că face ca spuma să se depună pe gîtul balonului sub forma unui dop spongios și dur (a cărui îndepărtare este destul de dificilă) reține gazele, iar rezultatul obținut în oxidul de carbon este inferior celui înregistrat cu alți defecanți.

De asemenea, trebuie menționat că utilizarea amestecului-tampon acid acetic-acetat de sodiu, deși acesta pune în libertate totalitatea oxidului de carbon din sînge, conduce la un volum total de gaze destul de redus. Întrebuințarea lui este recomandată la analizarea unui sînge cu putrefacția avansată (de exemplu la 2—3 luni de la deces), cînd volumul gazelor atinge un maximum (deși, în acest caz, este necesară utilizarea mai multor eprubete, fapt care îngreunează mult operația analizei gazometrice).

Rezultatele încercărilor făcute de noi cu diferiți reactivi sînt notate în tabelul II, fiind exprimate în volume și raportate la 100 ml sînge.

Concluzii

Din cele expuse se pot desprinde următoarele:

— La extragerea gazelor din sînge după metoda Nicloux, pot fi întrebuințați ca defecanți, în afara acidului fosforic, acidul picric, reactivul cloro-sulfuric sau soluția-tampon acid acetic-acetat de sodiu.

— La temperatura obișnuită, carboxihemoglobina este mai ușor descompusă de fenomenul putrefacției, astfel încît un sînge care conține inițial 10% oxid de carbon nu mai conține, după 6 luni, decît 1% din acest gaz; la temperaturi mai joase (5—7°), descompunerea este mai lentă.

BIBLIOGRAFIE

1. WOLF E. — *Ann. méd. légale,* 1947, nr. 6, p. 221.
2. OIVIN A. J. — *Farmakologhii i toksikologhii,* 1944, vol. VII, nr. 4, p. 59.
3. NICLOUX M. — *Bull. Soc. chim.,* 1913, vol. 13, p. 947—952.
4 GRIFFON H. — *Ann. méd. légale,* 1949, nr. 6, p. 232.

РЕЗЮМЕ

ДЕЙСТВИЕ ГНИЕНИЯ НА КАРБОКСИГЕМОГЛОБИН

Н. Иоанид, Г. Борш, И. Попа, Елена Звынкэ

Авторы применяют для очищения при извлечении газов из крови по методу Никлу, кроме фосфорной кислоты, также и другие соединения: пикриновую кислоту, хлористосерный реактив, буферный расствор уксусной кислоты-уксуснокислого натрия.

Произведенные опыты привели к заключению, что процесс гниения легче разлагает карбоксигемоглобин при обычной температуре, причем кровь, которая вначале содержит 10% окиси углерода, через 6 месяцев содержит только 1% его; при более низких температурах (5—7°) разложение протекат медленее.

RÉSUMÉ

L'ACTION DE LA PUTRÉFACTION SUR LA CARBOXYHÉMOGLOBINE

N. Ioanid, Gh. Borş, I. Popa, Elena Zvîncă

Les auteurs utilisent comme déféquants pour l'extraction des gaz du sang, d'après la méthode de Nicloux, hormis l'acide phosphorique, d'autres composés aussi, comme : l'acide picrique, le réactif chloro-sulfurique ou la solution tampon, acide acétique-acétate de sodium.

Les expériences effectuées ont conduit à la conclusion que le phénomène de la putréfaction décompose plus facilement la carboxyhémoglobine à la température courante, et que, le sang qui contient au début 10% d'oxide de carbone ne renferme plus, après 6 mois, que 1% de ce gaz ; la décomposition est plus lente à des températures plus basses (5°—7°C).

SUMMARY

THE ACTION OF PUTREFACTION ON CARBOXYHAEMOGLOBIN

N. Ioanid, Gh. Borş, I. Popa, Elena Zvîncă

In the extraction of gaseous substances from the blood according to Nicloux's method, besides phosphoric acid, the authors use other compounds for chemical defecation, such as: picric acid, chlorosulphuric reagent, or acetic acid-sodium acetate buffer-solution.

The experiments carried out have led to the conclusion that carboxyhaemoglobin is more readily decomposed at ordinary temperature by the phenomenon of putrefaction, and that blood which initially contains 10% carbon monoxide, will only contain 1% of this gas at the end of 6 months ; at lower temperatures (5—7°), decomposition is slower.

ZUSAMMENFASSUNG

DIE WIRKUNG DER FÄULNIS AUF DAS KARBOXYHÄMOGLOBIN

N. Ioanid, Gh. Borş, I. Popa, Elena Zvîncă

Die Verfasser benützen für die Defäkation des Blutes nach der Methode von Nicloux außer Phosphorsäure auch andere Verbindungen, u. zw. Pykrinsäure, Chlorschwefelreagens oder die Pufferlösung Essigsäure-essigsaures Natrium.

Die durchgeführten Experimente führen zum Schluß, daß die Fäulniserscheinungen das Karboxyhämoglobin leichter bei gewöhnlicher Temperatur zerlegen: Blut, das anfänglich 10% Kohlenoxyd enthält, weist nach sechs Monaten nur noch 1% von diesem Gas auf ; bei niedrigeren Temperaturen (5—7°) geht die Zersetzung langsamer vor sich.

Tensiunea superficială a soluţiilor de electroliţi şi conductibilitatea lor specifică

Conf. D. Ştefănescu, farm. N. Ţuchel, farm. L. Avram

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie fizică al Facultăţii de farmacie, Bucureşti

Studiul energiei superficiale, adică al energiei de la suprafaţa de separaţie între două faze, prezintă o importanţă deosebită pentru explicarea teoretică a multor fenomene fizice, ca şi pentru aplicaţiile practice care rezultă din aceste cercetări.

Cunoaşterea rolului energiei superficiale are, de asemenea, o importanţă destul de însemnată în domeniul tehnicii (1,2) şi al practicii farmaceutice, în special în ceea ce priveşte emulsiile şi numeroasele aplicaţii ale chimiei coloidale farmaceutice.

Astfel, în cazul emulsiilor, rolul tensiunii superficiale este hotărîtor asupra procesului de emulsionare şi a stabilităţii în timp a preparatului. In această privinţă, practica farmaceutică urmăreşte obţinerea unor emulsii cît mai stabile, prin alegerea emulgatorilor potriviţi pentru micşorarea energiei superficiale. Unele emulsii încorporează, însă, medicamente ionizabile, care modifică profund stabilitatea emulsiei, conducînd — după foarte scurt timp — la distrugerea ei. Distrugerea unei emulsii se manifestă prin aglomerarea medicamentului într-unul din straturile formate prin coalescenţă şi are ca urmare micşorarea efectului ei terapeutic.

În această lucrare vom explica mecanismul tensiunii superficiale.

Astfel, pe baza constatării experimentale — că tensiunea superficială creşte o dată cu creşterea conductibilităţii electrice specifice a soluţiilor de electroliţi — vom arăta că ionii substanţelor ionizabile — şi nu moleculele — sînt aceia care măresc tensiunea superficială a unei soluţii.

★

După cum se ştie, tensiunea superficială a lichidelor este determinată de stratul superficial al acestora şi orice modificare adusă acestui strat îi schimbă valoarea. La soluţii, tensiunea superficială se modifică datorită variaţiei de concentraţie în stratul superficial faţă de concentraţia din cuprinsul soluţiei. La unele soluţii, o micşorare a valorii tensiunii superficiale se datoreşte substanţelor tensioactive în timp ce la altele, mărirea valorii acesteia se datoreşte substanţelor tensioinactive. Se ştie că substanţele anorganice, electroliţii, măresc tensiunea superficială a soluţiilor, ele fiind, cu alte cuvinte, substanţe tensioinactive. Această creştere se face într-o măsură mică şi devine mai accentuată la concentraţii mari.

Folosindu-ne de datele găsite în literatură asupra valorilor tensiunii superficiale, precum şi de unele determinări experimentale efectuate de noi asupra soluţiei de $HgCl_2$ (ca un caz-limită al fenomenului pe care îl studiem), am căutat să cercetăm cine şi în ce măsură provoacă modificarea stratului superficial la soluţiile de electroliţi şi, eventual, să

stabilim regula generală a cauzei care modifică tensiunea superficială la asemenea soluții.

Faptul că am ales $HgCl_2$ ca studiu experimental a fost determinat de particularitățile pe care le prezintă această sare și, în general, soluțiile sărurilor de mercur.

Astfel, combinațiile de mercur se caracterizează prin tendința lor redusă de a se ioniza, deși sînt relativ solubile (3). În soluția apoasă, $HgCl_2$, de exemplu, este extrem de puțin disociată în ioni. Într-o soluție 0,25 n, concentrația ionilor de mercur, determinată potențiometric, este de 10^{-8}, deci mai mică decît concentrația ionilor de hidrogen în apă pură (4). Pentru $Hg(CN)_2$, ionizarea este atît de mică, încît hidroxilul și iodura de potasiu nu dau nici un precipitat cu această soluție (5).

O altă caracteristică cu totul excepțională a $HgCl_2$, menționată în literatură, o constituie asociația moleculelor în soluție (6). La temperatura de 25 și 40^0, soluțiile apoase diluate, în concentrație de 0,3 moli/litru, conțin molecule simple și duble în echilibru:

$$2\ HgCl_2 \rightleftarrows (HgCl_2)_2$$

Pe măsură ce temperatura crește, se mărește și numărul de molecule duble, deci tendința de asociere devine din ce în ce mai mare; pentru concentrații superioare de 0,52 moli/litru, soluțiile conțin în amestec, la temperatura de fierbere, molecule simple și triple în echilibru:

$$3\ HgCl_2 \rightleftarrows (HgCl_2)_3$$

Din scurta relatare asupra asociației moleculare a $HgCl_2$ în soluție, se desprinde ușor că acest mecanism este în contrazicere totală cu concluziile generale asupra acestui fenomen.

În general, este cunoscut faptul că la corpurile asociate, pe măsura ridicării temperaturii, asociația moleculară se reduce, deoarece forțele de interacțiune care o creează sînt învinse de energia agitației termice ce crește cu temperatura.

De asemenea, menționăm hidroliza soluției de $HgCl_2$, limitată însă la temperatura obișnuită și extrem de redusă în soluții în care concentrația este mai mică decît n/10 (7).

Ținînd seama de aceste particularități ale soluției de $HgCl_2$, am căutat să determinăm experimental în ce măsură această substanță modifică tensiunea superficială a diferiților solvenți.

Cercetările au fost efectuate cu solvenți polari: apă, acetonă, alcool metilic, etilic și amilic, ca și cu solvenți apolari: benzen și tetraclorură de carbon. Am făcut această distincție pentru a vedea dacă polaritatea electrică a solventului influențează modificarea tensiunii superficiale a soluției de $HgCl_2$.

Concentrațiile pe care le-am folosit au fost: 0,01; 0,1 mol/litru și concentrații de saturație. Determinările de tensiune superficială s-au efectuat stalagmometric la temperatura de 20^0. Rezultatele experimentale sînt redate în tabelele I și II.

Tabelul I

Soluții de $HgCl_2$ în solvenți polari

Concentrația (în moli/litru)	Tensiunea superficială (în dyne/cm)				
	H_2O $\mu=1,84$ D	CH_3OH $\mu=1,70$ D	C_2H_5OH $\mu=1,74$ D	$C_5H_{11}OH$ $\mu=1,83$ D	$(CH_3)_2CO$ $\mu=2,83$ D
0 (solvent pur)	72,75	24,80	23,76	23,06	25,86
0,01	72,75	24,78	23,77	23 46	25,80
0,1	72,75	24,93	23,44	23,02	25,81
Soluție saturată	72,75	27,10	24,85	25,12	26,95

μ = momentul dipol exprimat în unități D (Debye), adică 10^{-18} u. e.

Tabelul II

Soluții de $HgCl_2$ în solvenți apolari

Concentrația (în moli/litru)	Tensiunea superficială (în dyne/cm)	
	C_6H_6	CCl_4
Solvent pur	30,66	28,89
Soluție saturată	30,68	28,89

Din cercetarea tabelelor I și II se constată că $HgCl_2$ nu modifică sensibil tensiunea superficială a diferiților solvenți polari sau apolari. Dacă luăm în considerație concepția care explică tensiunea superficială prin variația compoziției stratului de la suprafața sistemului, variație care se efectuează prin difuziunea, fie a moleculelor, fie a ionilor solvatului din stratul superficial spre interior (în cazul substanțelor tensioinactive) sau de la interior spre stratul superficial (în cazul substanțelor tensioactive), *urmează — după datele obținute de noi — că în cazul $HgCl_2$, această difuziune osmotică n-ar avea loc.* Numai astfel concentrația stratului superficial s-ar menține neschimbată, sau, cu alte cuvinte, structura stratului superficial al soluțiilor studiate nu s-ar modifica sensibil și, ca urmare, tensiunea superficială rămîne sensibil aceeași ca a solventului pur.

Dacă adăugăm la această concepție simplificatoare, dovedită termodinamic, și existența forțelor electrice Van der Waals, care însoțesc moleculele solventului și ale solvatului, atunci existența difuziunii este determinată, desigur, și de interacțiunea forțelor electrice ale particulelor care difuzează cu cele ale moleculelor mediului în care difuzează. Tocmai pentru acest din urmă considerent (al structurii electrice a ionilor și moleculelor) am ales și solvenți nepolari, adică sensibili neutri din punct de vedere electric, care să ne permită cercetarea eventualelor modificări intervenite numai sub influența cîmpului electric creat, prin ionizare, de substanța dizolvată.

Considerarea forțelor electrice care intervin în sistemul cu tensiunea superficială cunoscută, ne permite să legăm această valoare cu o

mărime electrică a soluţiilor de electroliţi, cum ar fi conductibilitatea lor specifică.

Se ştie că transportul electricităţii printr-o soluţie de electrolit depinde esenţial de numărul ionilor care iau parte la acest transport, iar măsurarea conductibilităţii specifice la astfel de soluţii arată că ea se măreşte, pe măsură ce concentraţia creşte, pînă atinge un maxim. Este de aşteptat ca la concentraţiile la care se observă conductibilitatea maximă, concentraţia efectivă a ionilor substanţei dizolvante să fie şi ea maximă.

Din numeroasele date găsite în literatură asupra tensiunii superficiale a soluţiilor de. electroliţi, pe de o parte, şi conductibilităţile corespunzătoare, pe de altă parte, am constatat că modificările de tensiune superficială sînt funcţiuni ale acestei ultime mărimi electrice şi anume: *tensiunea superficială creşte o dată cu conductibilitatea specifică.*

In tabelul III redăm, pentru exemplificare, un număr de electroliţi cu conductibilitatea. lor specifică şi cu tensiunile superficiale corespunzătoare pentru aceleaşi concentraţii la temperatura de 18^0, solventul fiind apa.

Dacă examinăm tabelul III, desprindem că creşterea tensiunii superficiale la electroliţi este datorită, în primul rînd, creşterii numărului de ioni. Dacă rolul moleculelor nedisociate ar fi preponderent la modificarea tensiunii superficiale, ar însemna că această corelaţie a creşterii celor două mărimi (tensiunea superficială şi conductibilitatea specifică) să nu fie posibilă. Experienţele noastre confirmă că, în cazul soluţiei de $HgCl_2$, în care .numărul ionilor este extrem de mic, se observă — după cum este de aşteptat — o conductibilitate specifică extrem de mică, la care corespunde o tensiune superficială sensibil egală cu a apei, adică egală cu aceea a solventului pur. In soluţiile de $HgCl_2$, numărul moleculelor nedisociate este în proporţie de aproape 100%; totuşi, influenţa lor nu se manifestă în modificarea tensiunii superficiale.

Un alt factor care demonstrează că modificarea tensiunii superficiale la electroliţi se datoreşte aproape în exclusivitate ionilor şi numărului acestora îl constituie şi compuşii care dau ioni complecşi în soluţie apoasă. Ionii complecşi produşi de aceeaşi cantitate de substanţă sînt, desigur, mai puţin numeroşi decît în cazul cînd ionizarea substanţei s-ar face normal. Datorită numărului mic de ioni ai acestor soluţii, conductibilitatea specifică este mai redusă şi noi am constatat că şi tensiunea superficială suferă, din aceeaşi cauză, o variaţie extrem de mică faţă de cea a solventului.

Intr-adevăr, halogenurile de cadmiu în special şi în general celelalte combinaţii ale cadmiului, formează — sau au tendinţa de a forma autocomplecşi. De exemplu, CdI_2 dă naştere sării complexe solubile $Cd\,(CdI_3)_2$, ai cărei ioni $(CdI_2)\ I^-$, cu existenţa demonstrată experimental prin depunerea unei bune părţi de cadmiu la anod, au un volum mai mare decît ionii normali şi sînt în număr mai mic pentru aceeaşi concentraţie a soluţiei halogenurii respective, adică:

$$3\ CdI_2 \rightleftarrows 3Cd^{++} + 6I^-$$
$$3\ CdI_2 \rightleftarrows (CdI_3)_2 \rightleftarrows Cd^{++} + 2(CdI_2)\ I^-$$

Numărul ionilor complecşi este, după ecuaţiile de echilibru de mai

Tabelul III

Substanța	Concentrația (în %)	Conductibilitatea în 2 Ω 10^{-4}.cm^{-1}	Tensiunea superficială (în dyne/cm)
NaOH	5	1969	74,6
	10	3124	77,3
	20	3463	85,8
NaCl	5	672	73,95
	10	1211	75,51
	20	1952	—
KCl	5	690	73,60
	10	1354	74,78
	20	2677	77,25
KNO_3	5	451	73
	10	839	73,5
	20	1506	75
K_2CO_3	5	561	75,8
	10	1036	77
	20	1806	79
$MgSO_4$	5	263	73,75
	10	414	74,25
	20	476	77,60
CdI_2	1	22	73,3
	5	60	73,3
	10	103	73,2
	20	186	73,2
$CdCl_2$	1	55	73,35
	10	241	73,98
	20	289	74,90
$HgCl_2$	0,2	0,44	72,75
	1,01	1,14	72,75
	5,08	4,21	72,75

sus, de trei ori mai mic decît numărul ionilor normali care ar fi trebuit să se formeze.

Așadar, din constatările noastre reiese că, la soluțiile de electroliți, ionii și numărul lor, pe seama cărora s-a stabilit conductibilitatea specifică, sînt aceia care determină și creșterea tensiunii superficiale.

Din datele experimentale se constată, totuși, că influența puternică a numărului de ioni care modifică intens conductibilitatea specifică se face simțită mai puțin în cazul tensiunii superficiale (este vorba adeseori de variații de cîteva dyne pentru variații mari de conductibilitate).

Evident aceasta se datorește interacțiunii dintre ioni, mai mare cu cît ei devin mai numeroși, împiedicînd ca modificarea stratului superficial să se facă în aceeași măsură cu variația conductibilității.

Menționăm că a fost stabilită și o relație teoretică asupra variației tensiunii superficiale, în care s-a ținut seama de valența ionilor, cîmpul electrostatic și efectul de Debye. Această relație a rezultat numai din considerații pur teoretice și ipotetice, ea neputînd fi nici măcar verificată experimental; deci, ea nu are astăzi nici o aplicație practică.

Credem, însă, că ar prezenta interes găsirea unei relații între variația tensiunii superficiale și variația unei mărimi a cărei valoare se poate determina experimental, cum este conductibilitatea electrică, relație care să nu fie bazată nici pe ipoteze noi, nici pe mărimi ale căror valori se pot afla numai din calcul.

În continuare, cercetările noastre se îndreaptă spre stabilirea unei astfel de relații.

★

Constatările cuprinse în această lucrare, aplicate fazei unei emulsii care conține electroliți (substanțele cu activitate terapeutică din emulsie), demonstrează acțiunea opusă a ionilor asupra funcției emulgatorului.

Obținerea de emulsii cu stabilitate bună se poate realiza numai prin alegerea unui emulgator a cărei activitate superficială este capabilă să provoace, cu tot gradul mare de ionizare a electroliților din emulsie, o suficientă micșorare a tensiunii superficiale.

De aceea, credem că această lucrare ar putea fi utilă pentru un studiu asupra stabilității emulsiilor farmaceutice; de asemenea, ar putea folosi la stabilirea condițiilor de înlocuire a anumitor emulgatori cu alții, ca și la alegerea emulgatorului potrivit unei emulsii în care se încorporează noi substanțe cu activitate terapeutică.

BIBLIOGRAFIE

1. BRESLER E. A., BRESLER E. S. — *J.F.H.*, 1940, vol. 14, p. 1 604.
2. TAUBAN B. A. — *J.O.H.*, 1931, p. 11 049.
3. LUTHER R. — *Z. physik. Chem.*, 901, vol. 36, p. 385.
4. DRUCHER K. — *Z. Electrochemie*, 1912, vol. 18, p. 249.
5. LEY H., KISSEL P. — *Ber.*, 1899, vol. 32, p. 1 357.
6. BOURION F., ROUYER F. — *Ann. Chem.*, 1928, vol. 10, p. 266.
7. LEY H. — *Z. physik. Chem.*, 1899, vol. 30, p. 193.
8. WAGNER O. — *Phys. Tsk.*, 1934, p. 25.

РЕЗЮМЕ

ПОВЕРХНОСТНОЕ НАТЯЖЕНИЕ РАСТВОРОВ ЭЛЕКТРОЛИТОВ И ИХ СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОВОДИМОСТЬ

Д. Штефэнеску, Н. Цукел, Л. Аврам

Авторы экспериментально определяли поверхностные натяжения хлористой ртути в воде и в других полярных и неполярных растворах для различных концентраций и определили, что показатель повышения этих величин, остается почти всегда равным показателю чистого растворителя.

Это явление объясняется небольшим числом ионов этого раствора, за счет которых происходит изменение поверхностного слоя. Одновременно объясняется и то, что

молекулы электролита не имеют решающей роли в изменении поверхностного слоя и тем самым в изменении поверхностного натяжения.

Авторы предлагают учитывать повышение поверхностного натяжения, вызванного медикаментозными неорганическими электролитами при приготовлении фармацевтических эмульсий, причем можно выбирать эмульгатор, который при этих условиях дает наибольшую стойкость.

RÉSUMÉ

LA TENSION SUPERFICIELLE DES SOLUTIONS D'ÉLÉCTROLYTES ET LEUR CONDUCTIBILITÉ SPÉCIFIQUE

D. Ştefănesco, N. Ţuchel, L. Avram

On détermine expérimentalement les tensions superficielles du chlorure mercurique dans l'eau ou autres solvants polaires et apolaires, pour différentes concentrations et on constate que la valeur de la hause de cette tension reste sensiblement égale à celle du solvant pur.

Cette constatation est due au petit nombre d'ions de ces solutions qui rendent compte de la modification de la couche superficielle. Il se confirme aussi que les molécules de l'électrolyte n'ont pas un rôle décisif dans la modification de la tension superficielle.

On propose de tenir compte de l'augmentation de la tension superficielle provoquée par les électrolytes anorganiques médicamenteux, lors de la préparation des émulsions pharmaceutiques car on a la possibilité de choisir l'émulgateur qui confère, dans ces conditions, une stabilité plus grande.

SUMMARY

SURFACE TENSION OF ELECTROLYTE SOLUTIONS AND THEIR SPECIFIC CONDUCTIBILITY

D. Ştefănescu, N. Ţuchel, L. Avram

The surface tensions of mercuric chloride in water and other polar and non-polar solvents were experimentally determined for various concentrations. It was found that the value of the increase of this figure is practically the same as that of the pure solvent.

This finding is due to the small number of ions of these solutions which account for the modification of the superficial layer. It is also justified that the molecules of the electrolyte play no decisive part in the modification of the superficial layer, therefore of the surface tension.

It is furthermore suggested that the increase in surface tension due to medicamental anorganic electrolytes should be taken into consideration, in the preparation of pharmaceutic emulsions. A selection can be made of the emulsive which in these circumstances confers a greater stability.

ZUSAMMENFASSUNG

DIE OBERFLÄCHENSPANNUNG DER ELEKTROLYTENLÖSUNGEN UND IHRE SPEZIFISCHE LEITUNGSFÄHIGKEIT

D. Ştefănescu, N. Ţuchel, L. Avram

Es werden auf experimentellem Wege die Oberflächenspannungen des Quecksilberchlorids in Wasser und in andern polaren und apolaren Lösungsmitteln für verschiedene Konzentrationen bestimmt, wobei festgestellt wird, daß der Wert des Anstiegs dieser Größe merklich gleich ist demjenigen des reinen Lösungsmittels.

Dies ist eine Folge der geringen Ionenanzahl dieser Lösung, von der die Veränderung der Oberflächenschicht abhängt. Ferner wird festgestellt, daß die Elektrolytenmoleküle keine entscheidende Rolle bei der Änderung der Oberflächenschicht, also auch der Oberflächenspannung spielen.

Es wird ferner die Berücksichtigung des Anstiegs der Oberflächenspannung durch medikamentöse anorganische Elektrolyten bei der Bereitung von Arzneiemulsionen empfohlen, woraufhin Emulgierungsmittel gewählt werden könnten, die unter diesen Verhältnissen eine größere Stabilität gewährleisten.

Consideraţii asupra metodei de extracţie în baterie aplicată la prepararea extractului de frangula

Farm. S. **Facler**, chimist **Sanda Marcian**

Lucrare efectuată la Institutul de cercetări chimico-farmaceutice, Bucureşti

Luînd în studiu problema preparării extractului de frangula şi folosind în acest scop metoda de extracţie în baterie, considerăm interesant să prezentăm cîteva date generale asupra principiilor extracţiei solid-lichid, în lumina lucrărilor din ultimii ani (1, 2, 3).

După Vigneron (1), extracţia, în înţelesul larg al cuvîntului, este o operaţie analitică, prin care se merge de la complex către simplu.

Cînd însă stadiul iniţial este o sursă biologică variabilă şi inconstantă, din care se extrag o serie de substanţe, extracţia devine o operaţie din cele mai complexe, avînd în vedere complexitatea celulară, care este fără limită.

In orice extracţie, solventul dizolvă principiile din materialul tratat. Trecerea în solvent a substanţelor dizolvate este condiţionată de difuziune. Expresia matematică a acestei difuziuni a fost dată de Fick (4): cantitatea de substanţă dm care difuzează printr-o suprafaţă elementară ds, într-un parcurs elementar dx, în timpul dt, cu o diferenţă de concentraţie, dc, se exprimă prin formula:

$$dm = K.ds \frac{dc}{dx} dt,$$

în care K este constanta de difuziune.

Această relaţie arată că randamentul extracţiei este cu atît mai ridicat cu cît suprafaţa de contact (ds), timpul de contact (t) şi diferenţa de concentraţie (dc) sînt mai mari.

Suprafaţa mare de contact se realizează prin divizarea cît mai fină a materialului de extras. Divizarea prin pulverizare nu se potriveşte totdeauna necesităţilor industriale — îmbibarea pulberii prea fine ducînd uneori la greutăţi în extracţie. De aceea, în cazul pulverizării, prea finul trebuie îndepărtat.

Timpul îndelungat de contact se realizează prin menţinerea cît mai prelungită a solventului în prezenţa substanţei care difuzează.

In ce privește diferența de concentrație mare, aceasta se realizează, pe de o parte, prin folosirea unui solvent în care substanțele ce difuzează trebuie să aibă un coeficient de solubilitate cît mai ridicat, iar pe de altă parte, prin reîmprospătarea solventului. Această reîmprospătare poate fi realizată prin trei procedee: contact simplu, contact multiplu și contracurent.

In extracția prin contact simplu, realizată în practică prin macerare, o cantitate dată de materie primă este tratată o singură dată cu o cantitate anumită de solvent, în condiții de timp și temperatură care pot varia. Pornind de la o ipoteză simplă, și anume că fenomenul se petrece ca și cînd substanța solubilă se află la suprafața unui suport insolubil, Hawley (5) exprimă matematic procesul de extracție, prin calcule care, deși au un caracter teoretic, prezintă totuși un dublu avantaj: sînt simple și conduc la concluzii verificabile în ansamblul lor prin practică.

O cantitate de materie primă care conține o cantitate de substanță extractivă stabilită convențional egală cu unitatea, este supusă unei extracții prin contact simplu, cu un volum de solvent s. După echilibrarea și separarea soluției extractive, substanța de extras este repartizată între soluția extractivă s_1 și solventul s_2, reținut de materia primă. Această repartiție se exprimă prin raportul între substanța extrasă q_1 și substanța rămasă în materia primă q_2, și este proporțional cu volumele s_1 și s_2:

$$\frac{s_1}{s_2} = \frac{q_1}{q_2} = a \quad (1)$$

Acest raport, denumit raport de solvent, joacă un rol important în procesul de extracție și în calculele respective.

Deoarece inițial s-a convenit că substanța extractivă este egală cu unitatea, se poate scrie relația:

$$q_1 + q_2 = 1 \quad (2)$$

Din relațiile (1) și (2) se deduce:

$$q_1 = \frac{a}{a+1} \text{ și } q_2 = \frac{1}{a+1}$$

De aci rezultă că q_1 este cu atît mai mare și q_2 cu atît mai mic cu cît a este mai mare, adică cu cît numărătorul din raportul $\frac{s_1}{s_2}$ este mai mare; s_2 rămînînd constant pentru o anumită cantitate de materie primă, raportul este cu atît mai mare cu cît cantitatea de solvent este mai mare.

In tabelul I, întocmit după datele lui Hawley (5), valorile înscrise în coloana referitoare la extracția prin contact multiplu reprezintă de fapt rezultatele calculate pentru o extracție prin contact simplu.

Tabelul 1

Raport de solvent	Extracția 1						Extracția 2						Extracția 3						Extracția 4					
	Contact multiplu		Contracurent				Contact multiplu		Contracurent				Contact multiplu		Contracurent				Contact multiplu		Contracurent			
	Cu umectare preala-bilă cu solvent		Cu umectare preala-bilă cu solvent		Fără umectare preala-bilă cu solvent		Cu umectare preala-bilă cu solvent		Cu umectare preala-bilă cu solvent		Fără umectare preala-bilă cu solvent		Cu umectare preala-bilă cu solvent		Cu umectare preala-bilă cu solvent		Fără umectare preala-bilă cu solvent		Cu umectare preala-bilă cu solvent		Cu umectare preala-bilă cu solvent		Fără umectare preala-bilă cu solvent	
	Volumul lichidului	Cantitatea extrasă (în %)	Volumul lichidului	Cantitatea extrasă (în %)	Volumul lichidului	Cantitatea extrasă (în %)	Volumul lichidului	Cantitatea extrasă (în %)	Volumul lichidului	Cantitatea extrasă (în %)	Volumul lichidului	Cantitatea extrasă (în %)	Volumul lichidului	Cantitatea extrasă (în %)	Volumul lichidului	Cantitatea extrasă (în %)	Volumul lichidului	Cantitatea extrasă (în %)	Volumul lichidului	Cantitatea extrasă (în %)	Volumul lichidului	Cantitatea extrasă (în %)	Volumul lichidului	Cantitatea extrasă (în %)
1	1	50	1	50	0	0	2	75	1	67,67	0	0	3	87,50	1	75	0	0	4	93,75	1	80	0	0
2	2	66,67	2	66,67	1	50	4	88,89	2	85,71	1	75	6	96,30	2	93,33	1	87,50	8	98,76	2	96,77	1	93,75
3	3	75	3	75	2	66,67	6	93,75	3	92,31	2	88,89	9	98,44	3	97,50	2	96,30	12	99,61	3	99,17	2	98,76
4	4	80	4	80	3	75	8	96	4	95,24	3	93,75	12	99,20	4	98,82	3	98,44	16	99,84	4	99,71	3	99,61
5	5	83,33	5	83,33	4	80	10	97,22	5	96,77	4	96	15	99,54	5	99,36	4	99,20	20	99,92	5	99,87	4	99,84
6	6	85,71	6	85,71	5	83,33	12	97,96	6	97,67	5	97,22	18	99,71	6	99,61	5	99,54	24	99,96	6	99,94	5	99,92
7	7	87,50	7	87,50	6	85,71	14	98,44	7	98,24	6	97,96	21	99,81	7	99,75	6	99,71	28	99,98	7	99,96	6	99,96
8	8	88,89	8	88,89	7	87,50	16	98,76	8	93,63	7	98,44	24	99,86	8	99,83	7	99,81	32	99,98	8	99,98	7	99,98
9	9	90	9	90	8	88,89	18	99	9	98,90	8	98 77	27	99,90	9	99,88	8	99,86	36	99,99	9	99,99	8	99,98
10	10	90,90	10	90,90	9	90	20	99,17	10	99,10	9	99	30	99,92	10	99,91	9	99,90	40	99,99	10	99,99	9	99,98

Extracţia prin contact simplu necesitînd însă cantităţi mult prea mari de solvent, nu poate constitui o metodă de extracţie convenabilă pentru industrie. Ea este îmbunătăţită prin repetarea operaţiilor, cînd se realizează o extracţie prin contact multiplu.

Extracţia prin contact multiplu este o succesiune de extracţii prin contact simplu.

În acest caz, după primul contact sau extracţie, presupunînd că materia primă este perfect umectată în prealabil cu solvent, cantitatea de substanţă extrasă (q_1) şi cantitatea de substanţă reţinută de materia primă (q_2) sînt date de relaţiile:

$$q_1 = \frac{a}{a+1} \quad \text{şi} \quad q_2 = \frac{1}{a+1}$$

După al doilea contact, se va extrage din o parte din q_2 care se fracţionează în q_3 şi care apoi trece în soluţia extractivă şi o alta, q_4, reţinută de materia primă, adică:

$$q_3 + q_4 = q_2 = \frac{1}{a+1}$$

$$\text{deoarece} \quad \frac{q_3}{q_4} = a; \quad q_4 = \frac{1}{(a+1)^2} \quad \text{sau} \quad q_4\% = \frac{100}{(a+1)^2}$$

În acelaşi mod se poate demonstra că, după a treia extracţie, rămîne în materia primă $\frac{100}{(a+1)^3}\%$ din substanţa extractivă, iar după a n-a extracţie, $\frac{100}{(a+1)^n}\%$ din această substanţă. Procentul de substanţă extrasă după n extracţii va fi: $\left[1 - \frac{1}{(a+1)^n}\right] 100.$

În acelaşi tabel I sînt redate valorile calculate cu această formulă pentru diferite raporturi de solvent, după una, două, trei şi patru extracţii.

Din analiza datelor din tabel se poate observa că, pentru a obţine printr-o singură extracţie, adică prin contact simplu, un procent de cca. 90% din substanţa extractivă, cu un raport de solvent 10, sînt necesare 10 volume de solvent, în timp ce, prin contact multiplu, după patru extracţii cu un raport de solvent 1, se folosesc numai 4 volume de solvent. Prin urmare, cu extracţia prin contact multiplu se realizează o importantă economie de solvent, care este şi mai accentuată în cazul extracţiei prin contact multiplu într-un aparat tip Soxhlet. În acest caz, aceeaşi cantitate de solvent permite o extracţie multiplă. Trebuie arătat, însă, că economia în solvent este contrabalansată de continua cheltuire de calorii şi alterarea posibilă a substanţelor extrase în soluţia extractivă permanent încălzită.

În tabelul I se mai poate observa că eficacitatea diferitelor extracţii scade foarte repede. Astfel, în cazul raportului de solvent 3, după prima extracţie se obţine 75% din substanţa extractivă, după a doua, 18,75%, după a treia, 4,69%, iar după a patra extracţie numai 1,17%. A doua, a treia şi a patra fracţiune de solvent sînt insuficient utilizate, ele repre-

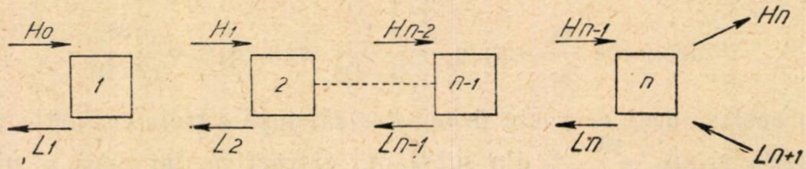
zentînd încă o mare capacitate de extracţie, inconvenient care se remediază însă prin extracţia în contracurent.

Prin extracţia în contracurent, un curent continuu de solvent întîlneşte, în sensul invers al cursului său, materia primă de extras; solventul se încarcă progresiv cu substanţe extractive, iar materia primă se epuizează în aceeaşi măsură de aceste substanţe. La una din extremităţile circuitului se recoltează soluţia extractivă saturată, iar la cealaltă extremitate materia primă epuizată.

În industrie, extracţia în contracurent se realizează, fie printr-un circuit continuu, fie prin asocierea de elemente discontinue, adică prin sistemul cunoscut sub numele de baterie de elemente.

Calculul extracţiei se aplică la fel la amîndouă tipurile de extracţie, considerînd că circuitul continuu este descompus în tranşe teoretice.

Presupunem o baterie de n elemente, numerotate de la 1, 2, 3.... (n—1), n, în care volumele de solvent trecute dintr-un element în celălalt pentru a epuiza materia primă sînt notate cu H_1, H_2.... H_{n-1}, H_n, iar volumele de solvent care umectează materia primă ce se deplasează în sens invers, cu L_1, L_2... L_{n-1}, L_n, L_{n+1}.



În cazul cînd materia primă este în prealabil umectată cu solvent, volumul solventului iniţial este evident egal cu volumul soluţiei extractive finale. Elementul al n-lea primeşte un volum H_{n-1} de solvent, destinat să extragă o materie primă umectată cu o cantitate L_{n+1} de solvent.

$$H_{n-1} + L_{n+1} = H_n + L_n$$

Pe de altă parte, presupunînd că raportul de solvent rămîne tot timpul constant, rezultă:

$$\frac{H_n}{L_n} = \frac{H_{n-1}}{L_{n+1}} = a \qquad \text{de unde, relaţia generală:}$$

$$L_{n+1} - L_n = H_n - H_{n-1} = a(L_n - L_{n+1})$$

Rezolvarea acestor ecuaţii permite calcularea procentului extracţiei pentru elementul de rangul n, după formula:

$$q_n \% = 100 \frac{(a + a^2 + a^3 + \ldots . a^n)}{1 + a + a^2 + \ldots\ldots a^n}$$

În cazul cînd materia primă nu este în prealabil umectată cu solvent, extragerea se petrece ca şi în cazul precedent, cu excepţia elementului de gradul n, pentru care, dată fiind necesitatea umectării ma-

teriei prime cu un volum din solventul extractiv egal cu volumul de solvent de imbibiţie, raportul de solvent va fi:

$$a=\frac{H_n+L_n}{L_n}, \text{ de unde } \frac{H_n}{L_n}=a-1 \quad (1)$$

Pentru elementele de rangul n—1, n—2... 3,2,1, raportul de solvent rămîne acelaşi ca în cazul cînd materia primă a fost în prealabil umectată, deci:

$$\frac{H_{n-1}}{L_{n-1}}=a \quad (2)$$

Şi, dat fiind că, pînă la elementul n—1, volumul total al solventului iniţial este egal cu volumul total al solventului după epuizare,

$$H_{n-1}+L_{n-1}=H_n+L_n \quad (3)$$

Din relaţiile (1), (2) şi (3) se deduce că:

$$L_{n-1}=a(L_n-L_{n-1})$$

Rezolvarea acestor ecuaţii duce la concluzia că procentajul fracţiunii extrase pentru elementul de rangul n este dat de formula:

$$q_n\ \%=100\ (1-\frac{1}{a^n})$$

Tot în tabelul I sînt redate şi valorile calculate cu aceste formule, în funcţie de numărul de extracţii şi de raportul de solvent, atît pentru cazul cînd materia primă este umectată în prealabil, cît şi pentru cazul cînd ea nu suferă o umectare prealabilă cu solvent, putîndu-se totodată observa economia de solvent realizată prin extracţia în contracurent.

Astfel, într-o serie de patru extractoare şi cu un raport de solvent egal cu 3, randamentul extracţiei, cînd materia primă a fost în prealabil umectată, este de 99,17%. Cu acelaşi volum de solvent, în extracţia prin contact simplu, randamentul este de numai 75%, iar în metoda prin contact multiplu, este necesară o cantitate de trei ori mai mare de solvent pentru a se obţine o extracţie de 99,20%.

Randamentele extracţiei în contracurent, cuprinse în tabelul I, reprezintă procentajul la care se ajunge după ce se stabileşte echilibrul extracţiei. Perioada necesară pentru stabilirea acestui echilibru, numită perioadă de demaraj, se datoreşte faptului că în primele operaţii de extracţie, solventul întîlneşte o materie primă cu un alt grad de epuizare decît cel din perioada de echilibru. Durata perioadei de demaraj este mai mult sau mai puţin lungă, în funcţie de numărul elementelor din materie şi de raportul de solvent.

Toate aceste date teoretice sînt verificate în practică în ansamblul lor, însă, dată fiind complexitatea materiei prime animale sau vegetale care este supusă extracţiei, pentru fiecare caz în parte, intervine factorul specific. De aceea, spre a se obţine o extracţie cu un randament maxim,

în condițiile cele mai avantajoase pentru o anumită materie primă, trebuie stabiliți, prin studiu experimental, factorii variabili condiționați de formula lui Fick (4) :

1. suprafața de contact, adică cel mai convenabil grad de mărunțire a materiei prime;

2. timpul de contact sau de extracție;

3. solventul de extracție, în care substanța extractivă să aibă cel mai bun coeficient de solubilitate;

4. modul cel mai avantajos de reîmprospătare a solventului, adică procedeul de extracție.

Partea experimentală

Luînd în studiu prepararea extractului fluid de coajă de frangula și ținînd seama pe de o parte de concluziile teoretice, iar pe de altă parte de posibilitățile de realizare industrială de la noi din țară am stabilit experimental acești factori, pe scară de laborator, în vederea obținerii unui extract fluid de concentrație maximă și în condițiile practice și economice cele mai avantajoase.

1. SUPRAFAȚA DE CONTACT

Pentru a stabili gradul de mărunțire cel mai avantajos, am preparat extracte prin contact simplu din coajă de frangula uscată și mărunțită (trecută respectiv prin sitele I, II și III), în condiții identice de raport de solvent și timp de contact. De asemenea, am mai preparat extracte în aceleași condiții, dar din materie primă mărunțită din care s-a îndepărtat prea finul cu sita V.

Tabelul II

Sita	Ø (în mm)	Principii active la 100 ml extract[1] (în g)	
		cu prea fin	fără prea fin
I	6	0,596	—
II	4	0,704	0,605
III	2,5	0,768	0,704

[1] Toate dozările de principii active s-au făcut după metoda preconizată de Farmacopeea Cehoslovacă, ediția a II-a, 1954 (6).

Rezultatele înscrise în tabelul II dovedesc că maximum de extracție se obține cu materia primă trecută prin sita III și fără îndepărtarea prea finului. În aceleași condiții, dar îndepărtînd prea finul, se pierd 7% din principiile active extrase. Date fiind însă greutățile întîmpinate la recoltarea soluției extractive în cazul cînd prea finul nu este îndepărtat, considerăm că este preferabil să se lucreze cu materie primă mărunțită, trecută prin sita III și din care s-a îndepărtat prea finul cu sita V.

2. TIMPUL DE CONTACT

Pentru stabilirea timpului de contact optim, am preparat extractul prin contact simplu, în condiţii identice de grad de mărunţire şi raport de solvent, variind timpul de la 1 la 24 de ore.

Tabelul III

Ore	Soluţie extractivă (în ml)	Principii active din soluţia extractivă (g/100 ml)
1	127	0,60
2	125	0,72
3	125	0,88
4	122	0,91
6	122	0,93
8	120	0,95
10	124	0,96
16	124	0,99
20	130	1,00
24	130	1,00

Rezultatele din tabelul III demonstrează că în decurs de 3 ore s-a extras 88% din cantitatea de principii active obţinută în 24 de ore. Peste aceste 3 ore, plusul de principii active extrase nu compensează, din punct de vedere practic şi economic, timpul de contact prelungit.

3. SOLVENTUL DE EXTRACŢIE

Farmacopeea Romînă VII prevede ca solvent de extracţie la prepararea extractului fluid de frangula, alcoolul de 70^0.

Pentru a stabili solventul optim, am preparat extracte prin contact simplu, în condiţii identice de grad de mărunţire, timp de contact şi raport de solvent, întrebuinţînd ca solvent de extracţie alcool de diferite concentraţii.

Tabelul IV

Solvent	Soluţie extractivă (în ml)	Principii active din soluţia extractivă (g/100 ml)
Alcool 50^0	1 440	0,0864
Alcool 70^0	1 470	0,1032
Alcool 96^0	1 490	0,0696

Rezultatele însumate în tabelul IV demonstrează că solventul cu cea mai mare capacitate de extracţie este alcoolul de 70^0.

4. REIMPROSPĂTAREA SOLVENTULUI

Din concluziile teoretice a reieşit că procedeul de extracţie cel mai avantajos din punct de vedere al economiei de solvent este prin contact

multiplu, realizat în aparate de tip Soxhlet. Inconvenientul unei posibile alterări a substanţelor extrase în soluţia extractivă permanent încălzită se remediază prin distilarea la temperaturi mult mai joase, în aparate Soxhlet speciale.

Deoarece aceste condiţii sînt mai greu de realizat, am hotărît să rămînem la procedeul de extracţie în contracurent şi anume în baterie care, din punct de vedere teoretic, prevede cel mai mic consum de solvent.

În cazul acesta, se stabileşte în prealabil cantitatea solventului de imbibiţie, se alege numărul de elemente în baterie şi raportul de solvent avantajos.

Cantitatea solventului de imbibiţie. Pentru stabilirea solventului de imbibiţie am preparat prin contact simplu, în condiţii identice de grad de mărunţire şi raport de solvent, zece extracte din cîte 50 g materie primă, variind timpul de contact de la 3 la 6 ore şi timpul de recoltare a soluţiei extractive de la 10 la 30 de minute. Cantitatea de solvent reţinut de materia primă a fost, în toate cazurile, de 80—90 ml.

Raportul de solvent şi numărul de elemente în baterie

Urmărind în tabelul I randamentele teoretice ale procedeului de extracţie în baterie, se poate observa că aceste randamente cresc din ce în ce mai puţin cu cît creşte numărul de elemente. Astfel, într-o extracţie în care materia primă n-a fost umectată în prealabil cu solvent şi lucrînd cu un raport de solvent 2, după a doua extracţie, sau într-o baterie de două elemente, randamentul a crescut cu 50% faţă de randamentul primei extracţii ; după a treia extracţie sau într-o baterie de trei elemente, cu 16,6% faţă de a doua operaţie, iar după a patra extracţie, numai cu 7,1% faţă de a treia. În acelaşi mod se petrec lucrurile dacă se majorează raportul de solvent şi anume randamentele cresc din ce în ce mai puţin. În prima extracţie, cu un raport de solvent 3, randamentul a crescut cu 33,3% faţă de cel obţinut cu un raport de solvent 2; cu un raport de solvent 4, se obţine un randament cu 12,4% mai mare faţă de cel realizat cu un raport de solvent 3 ; iar cu un raport de solvent 5 se obţine un randament numai cu 6,6% superior celui precedent. Cînd, şi numărul de elemente, şi raportul de solvent sînt din ce în ce mai mari, diferenţele de randament tind să dispară.

Se pune deci problema de a găsi raportul de solvent cel mai mic ca şi numărul cel mai redus de elemente cu care să se realizeze un randament de extracţie cît mai bun, faţă de care randamentul imediat superior să prezinte o creştere neglijabilă din punct de vedere practic şi economic.

Pentru orientare, am urmărit randamentele în principii active obţinute după fiecare operaţie, extrăgînd de nouă ori aceeaşi materie primă cu un raport de solvent 3, şi în condiţii identice de timp de contact şi grad de mărunţire a materiei prime.

Rezultatele înscrise în tabelul V ne arată că după a cincea extracţie, creşterea în randament este neglijabilă. Prin urmare, patru-cinci elemente în baterie sînt în principiu suficiente dacă raportul de solvent este 3.

Tabelul V

Extracția	Principii active în soluția extractivă (g/100 ml)	Principii active extrase după 1, 2, 3. . . n extracții (în g)	Creștere (în %)
1	0,527	0,527	—
2	0,1822	0,7092	34,53
3	0,1822	0,8915	25,67
4	0,032	0,9235	3,58
5	0,0138	0,9373	1,51
6	0,0096	0,9469	0,10
7	0,0048	0,9517	0,05
8	0,0033	—	—
9	0,0019	—	—

În tabelul II se mai poate observa că, pentru același raport de solvent și pentru același număr de tratamente sau elemente în baterie, concentrația pe mililitru de extract este mai mare, în cazul cînd materia primă nu a fost umectată în prealabil cu solvent. Randamentul în substanțe extractive însă este ceva mai mic decît randamentul extracției, cînd materia primă a fost umectată cu solvent. Diferența de concentrație este cu atît mai mare cu cît raportul de solvent este mai mic. Astfel, pentru un raport de solvent 2, concentrația extractului obținut fără umectare prealabilă cu solvent este — după patru extracții — de 1,9 ori mai mare decît aceea a extractului obținut cu umectare prealabilă. Cu un raport de solvent 5, această concentrație este numai de 1,2 ori mai mare, iar cu un raport de solvent 10, ea este practic aceeași.

Concentrația în substanțe extractive a produsului crește cu numărul de elemente în baterie, iar cînd raportul de solvent este 2, concentrația extractului obținut fără umectare prealabilă tinde să fie dublă față de cea realizată prin umectare prealabilă.

În cazul extracției cu umectare prealabilă, cînd raportul de solvent este 1, concentrația poate fi astfel mărită încît să egaleze pe aceea a extractului obținut prin procedeul fără umectare prealabilă, cu raport de solvent 2, dacă se mărește numărul de elemente în baterie. În practică, lucrul acesta se poate realiza numai în cazul cînd natura materiei prime permite un raport de solvent 1 (rădăcină, rizomi etc.). În general, însă, materia primă necesită un raport de solvent mai mare decît 1.

În orice caz, pentru numărul cel mai mic de extracții necesare și pentru raportul de solvent cel mai mic posibil, extracția fără umectare prealabilă cu solvent este mai avantajoasă pentru a obține un produs cît mai concentrat.

Ținînd seama de aceste considerente teoretice, am urmărit experimental randamentul, ca și concentrația extractelor în principii active, obținute prin procedeul în baterie fără umectare prealabilă cu solvent, din 50 g materie primă (cu un conținut de 3% oximetilantrachinone). Aceasta a fost mărunțită și trecută prin sita III, cu prea finul îndepărtat cu sita V, iar ca solvent de extracție s-a folosit alcoolul de 70°, cu timpul de contact 3 ore și cu raport de solvent 2, în baterii de patru, cinci și șase elemente.

În bateria de patru elemente, echilibrul extracției se stabilește după

12 operaţii, cînd încep să se colecteze extracte cu un volum de cca. 75 ml şi cu o concentraţie constantă de cca. 1,48 g% oximetilantrachinone (în aceste condiţii se extrag cca. 74% din oximetilantrachinonele dozate).

În bateria de cinci elemente, echilibrul extracţiei se stabileşte după 15 operaţii, cînd încep să se colecteze extracte cu acelaşi volum (cca. 75 ml) şi cu o concentraţie constantă de cca. 1,67 g% oximetilantrachinone (în aceste condiţii se extrag cca. 84,5% din oximetilantrachinonele dozate).

În bateria de şase elemente, echilibrul extracţiei se stabileşte după 18 operaţii, iar concentraţia extractelor şi randamentul de extracţie sînt practic aceleaşi ca şi în cazul bateriei de cinci elemente.

Acest lucru ne îndreptăţeşte să presupunem că, în condiţiile noastre de lucru şi ţinînd seama de caracterul principiilor active (alterabile în mediul alcoolic) (7), materia primă nu se lasă epuizată peste această limită (83—84%), iar pentru a epuiza drogul la maximum este suficientă o baterie de cinci elemente.

Concluzii

Din cercetările întreprinse de noi şi rezultatele la care am ajuns se desprind următoarele:

1. S-au determinat experimental factorii care influenţează prepararea unui extract fluid de coajă de frangula;
2. S-a stabilit că gradul de mărunţire cel mai avantajos este acela obţinut prin sita III şi îndepărtarea prea finului cu sita V;
3. Solventul de extracţie cel mai bun este alcoolul de 70^0;
4. Timpul optim de extracţie este de 3 ore;
5. Procedeul de extracţie cel mai avantajos, din punct de vedere practic şi economic, este cel care foloseşte extracţia în baterie, cu cinci elemente, cu raportul de solvent 2 şi cu materia primă neumectată în prealabil cu solvent.

BIBLIOGRAFIE

1. VIGNERON M. — Fractionements par solvents, ed. I, Editura Vigot Frères, Paris, 1954, p. 14.
2. SCHULTZ O. E., KLOTZ J. — *Arzneimittelforschung*, 1953, nr. 3, p. 471.
3. FIQLMILLER — *Österreichische chem. Ztg.*, 1955, vol. 56, nr. 15, 16; idem nr. 17/18
4. FICK N. — Theoretische Chemie, Stuttgart, 1926, p. 161, citat de (1).
5. HAWLEY — Ind. Eng. Chem., 1917, nr. 9, p. 866; 1920, nr. 12, p. 493, citat de (1).
6. *** — Farmacopeea Cehoslovacă, ed. a II-a, Praga, 1954
7. BRIDEL M., CHAROUX C. — *Bul. Soc. Chim. Biol.*, 1953, nr. 17, p. 793; 1933, nr. 15, p. 649.

РЕЗЮМЕ

О МЕТОДЕ ИЗВЛЕЧЕНИЯ В БАТАРЕЙНОМ СТАКАНЕ ПРИ ПРИГОТОВЛЕНИИ ЭКСТРАКТА FRANGULAE

С. Факлер, Санда Марчиан

Авторы делают в настоящей работе обзор ряда теоретических соображений из существующей литературы относительно извлечения при помощи противотока, которые были проверены при приготовлении жидкого экстракта Frangulae.

Авторы указывают практические условия получения этого экстракта при помощи вышеупомянутого метода, установив некоторые факторы которые обусловливают правильное изготовление экстракта Frangulae, а именнс степень измельчения, время контакта с наиболее подходящим растворителем для извлечения и наиболее выгодный метод освежения растворителя.

RÉSUMÉ

CONSIDÉRATIONS SUR LA MÉTHODE D'EXTRACTION EN BATTERIE, APPLIQUÉE À LA PRÉPARATION DE L'EXTRAIT DE FRANGULA

S. Facler, Sanda Marcian

On a résumé dans ce travail une série de considérations théoriques existentes dans la littérature, sur l'extraction par contre-courant, considérations verifiées lors de la préparation de l'extrait fluide de frangula.

Les auteurs exposent les conditions pratiques pour obtenir cet extrait par la méthode mentionnée. établissant un certain nombre de facteurs qui conditionnent la préparation correcte de l'extrait de frangula, à savoir : le degré de fractionnement, le temps de contact avec le dissolvant d'extraction le plus convenable et le mode le plus avantageux de renouvellement du dissolvant.

SUMMARY

CONSIDERATIONS ON THE METHOD OF BATTERY EXTRACTION APPLIED IN THE PREPARATION OF FRANGULA EXTRACT

S. Facler, Sanda Marcian

In the present work, a summary is made of a series of theoretical considerations existing in the literature, on extraction by return-current ; these considerations were verified in the preparation of fluid frangula extract.

The authors point out the practical conditions in which this extract may be obtained by the above-mentioned method, and state a number of factors on which an accurate preparation of frangula extract depends, namely : the degree of mincing, the duration of the contact with the solvent most convenient for extraction, and the most advantageous way of renewing the solvent.

ZUSAMMENFASSUNG

BEMERKUNGEN ZUR ANWENDUNG DES EXTRAKTIONSVERFAHRENS DURCH GEGENSTROM BEI DER BEREITUNG DES FRANGULA-EXTRAKTES

S. Facler, Sanda Marcian

In vorliegender Arbeit wurde eine Reihe von in der Literatur enthaltenen theoretischen Betrachtungen zur Extraktion durch Gegenstrom zusammengefasst, die bei der Bereitung des Extractum fluidum frangulae überprüft wurden.

Die Autoren weisen auf die praktischen Bedingungen hin, die für die Herstellung dieses Extraktes nach der genannten Methode erfüllt sein müssen und zählen eine Anzahl von Faktoren auf, die eine Voraussetzung für die richtige Zubereitung des Frangula-extraktes darstelen, u. zw. Ausmaß der Zerkleinerung, Dauer der Einwirkung des passendsten Extraktionslösungsmittels und die günstigste Art der Erneuerung des Lösungsmittels.

*Randamente industriale în uleiuri eterice la cîteva plante medicinale indigene**

Farm. dr. C. Crişan, Oraşul Stalin

Cultivarea plantelor medicinale bogate în esenţe volatile, ca şi extragerea acestor uleiuri, reprezintă o preocupare permanentă a industriei farmaceutice şi cosmetice din ţara noastră.

Cea mai importantă industrie extractivă de acest gen este anexa Fabricii „Nivea" de la Bod, care are însă o funcţionare sezonieră, fiind special construită pentru extragerea uleiului de mentă.

În schimb, vechea cooperativă de cultivare a plantelor medicinale „Digitalis" din Orăştie, la care s-au efectuat în ultima vreme importante lucrări de investiţii, în scopul transformării ei în industrie extractivă de uleiuri eterice, prezintă marele avantaj de a putea funcţiona în tot cursul anului, fără întrerupere.

Aplicînd la Secţia de extracţie vegetală a acestei întreprinderi numai extracţia prin antrenare cu vapori de apă, singura posibilă în acea perioadă, am obţinut următoarele uleiuri eterice: *Ol. Angelicae, Ol. Absinti, Ol. Chamomillae, Ol. Coriandri, Ol. Heleni, Ol. Hyssopi, Ol. Juniperi baccae, Ol. Melissae, Ol. Menthae aquaticae, Ol. Menthae piperitae, Ol. menthae pulegi, Ol. Origani vulg., Ol. Serpilli.*

Dintre acestea, obţinerea *Ol. Angelicae, Ol. Chamomillae, Ol. Heleni şi Ol. Melissae,* a reprezentat încercări de valorificare a unor plante care nu puteau fi valorificate ca droguri.

Esenţele produse au fost livrate întreprinderilor, aşa cum rezultă ele de la antrenare, şi anume sub formă de uleiuri brute, cărora li s-au îndepărtat impurităţile şi urmele de apă.

În această lucrare vom descrie cîteva din metodele de lucru utilizate, cu indicarea randamentelor obţinute. Trebuie să precizăm însă că cifrele randamentelor medii nu reprezintă media rezultatelor minime şi maxime, ci aceea a mai multor operaţii de extragere (care au fost uneori de 40—50 pentru un ulei).

Pentru compararea rezultatelor noastre, am folosit lucrările lui J. P. Durvelle, Hager, ca şi cele ale prof. E. Kopp, de la Tg. Mureş.

Ol. Angelicae. Am luat în lucru $2^1/_2$ tone de *Angelica Archangelica,* plantă proaspătă (inclusiv tulpinile), obţinînd un ulei galben-verzui, cu un randament de 0,08%, faţă de 0,02, realizat de Durvelle şi de 0,10, indicat de Hager, deci în limitele prevăzute de literatură.

Totuşi, achiziţionarea şi transportul plantei din regiunile muntoase, ridicînd preţul materiei prime, fac nerentabilă producţia acestui sort de ulei.

Ol. Chamomillae. Am extras uleiul volatil din $^1/_2$ tonă flori de *Matricaria chamomilla,* lot de o calitate inferioară, care nu a putut fi valorificată sub formă de drog. Sortul prezenta flori cu peduncули de 4—8 cm sau mai lungi şi un important procent de flori ligulate şi de flori tubulare lipsite de capitul.

---

* Lucrare comunicată la Societatea ştiinţelor medicale, Secţia farmacie, Filiala Oraşului Stalin, la 22.XII.1955.

S-a obţinut un ulei albastru, dens, cu puternic miros de muşeţel, randamentul fiind de 0,027%, faţă de 0,20—0,38%, citat în literatură.

Ol. Heleni. Rădăcinile de *Inula helenium*, cu un conţinut de 5—6% corpi străini, au fost sfărîmate, umectate şi distilate.

Din 3 tone de materie primă, am obţinut un ulei brun, care, la temperatura ordinară, se prinde într-o masă cristalină, iar la răcire înceată, separă, la partea superioară cristale albe de alantolactonă.

Randamentul obţinut a fost de 0,48% ulei, faţă de 1—3%, cît indică literatura. Cred că această mare diferenţă se datoreşte numai sistemului de răcire necorespunzător.

Ol. Melissae. Am făcut o singură încercare, cu 1 tonă de *Melissa officinalis,* plantă întreagă, cultivată în terenurile Întreprinderii „Digitalis", obţinînd 0,026% ulei, faţă de 0,05%, randament găsit în literatură.

Chiar în cazul obţinerii unui randament maxim, operaţia nereprezentînd rentabilitate, nu a mai fost repetată.

Dintre uleiurile care au intrat în producţia curentă sau a căror extragere permite intrarea lor în producţie, au fost:

Ol. Absinthi. S-au prelucrat 15 tone *Herba Artemisiae absinthi* cu un conţinut de 3% corpi străini. Lotul recoltat cu 2—3 ani mai înainte fusese conservat necorespunzător, găsindu-se o proporţie mare de tulpini desfrunzite şi de părţi inferioare mucegăite.

În ce priveşte randamentul în ulei al acestei plante, după Hager el poate să ajungă pînă la 0,50%, iar după Durvelle este cuprins între 0,20 şi 0,90%.

Din lotul ale cărui caracteristici le-am menţionat, am obţinut un ulei verde-brun, foarte amar, cu randament mediu de 0,145% ; am considerat că această cifră este admisibilă, dată fiind calitatea inferioară a materiei prime.

Ol. Coriandri. Coriandrum sativum, fiind una din plantele introduse pe scară întinsă în culturile din ţara noastră şi fiind şi solicitată din ce în ce mai mult, am urmărit în mod deosebit extragerea uleiului din această plantă.

După cum se ştie, randamentul în ulei eteric variază în funcţie de o serie de factori : specia sau varietatea plantei, natura solului, climatul şi condiţiile atmosferice.

Această influenţă multiplă se manifestă foarte evident asupra conţinutului în ulei al fructelor de coriandru, care înregistrează următoarele variaţii: Indiile orientale (0,15—0,20%), Maroc (0,20—0,30%), Franţa (0,40%), Italia (0,50%), Olanda (0,60%), Germania (0,60—0,80%), Cehoslovacia (0,80%), U.R.S.S. (0,80—1%).

Negăsind în literatură locul pe care îl ocupă coriandrul indigen, am urmărit prelucrarea acestei plante, căutînd să determin şi regiunea din ţară mai prielnică cultivării ei.

Abia mai tîrziu mi-a parvenit lucrarea prof. E. Kopp în care am găsit indicat, pentru fructele coriandrului nostru, un conţinut de 0,40—0,90% ulei.

Datele prof. E. Kopp, împreună cu randamentele industriale obţinute de mine (şi redate în tabel) vor putea contribui la elucidarea acestei probleme.

Tabel

Regiunea de cultură	Cantitatea de materie primă (în tone)	Impurităţi (în %)		Randament (în %)			Culoare	Obs
		Resturi de tulpini	Corpi străini	maxim	minim	mediu		
R.A.M.	21	1—2	—	0,58	0,42	0,22	Galben-deschis	
Bîrlad	14	5	0,5—1	0,63	0,58	0,53	Idem	
Constanţa	17	6	5	0,48	0,27	0,11	Verde	+
Galaţi	35	5	5	0,57	0,41	0,20	Verde-palid	++
Hunedoara	22	3	—	0,67	0,44	0,33	Galben-deschis	
Nedefinite	45	1—5	0,5—3	0,77+×	0,48	0,14	Idem	
Constanţa, Galaţi	78	1	5—10	0,27	0,24	0,19	Galben-închis	+++
Oradea, Timişoara	—	—	—	—	—	—	—	

+× Recoltă adusă direct de la cultivator (Raion Haţeg).
\+ Fructe imature 20—25%. Corpi străini: seminţe leguminoase, neghină, pămînt. Mirosul uleiului neplăcut.
++ Fructe imature — 10%.
+++ Fructe sparte. Depozite Plafar.

Rezultatele obţinute de noi (care corespund celor indicate de prof. E. Kopp) demonstrează că fructele coriandrului cultivat în ţara noastră se pot clasifica între fructele din Olanda şi cele din Germania.

Ol. Hyssopi. Planta prelucrată a fost cultivată în terenurile întreprinderii „Digitalis" sau în satele din împrejurimile Orăştiei.

Am luat în lucru 1 tonă *Herba Hyssopi officinalis,* plantă uscată, cu un conţinut de 3% corpi străini şi 2 tone plantă verde; în ambele cazuri am realizat un ulei verde cu miros plăcut terebentinic.

Randamentul obţinut din planta uscată a fost de 0,52%, iar din cea verde, de 0,15%, faţă de 0,30—0,90% şi respectiv 0,30%, indicate de literatură.

Ol. Juniperi baccae. Ca şi pentru fructele de coriandru, literatura de specialitate indică diferite valori ale conţinutului în ulei eteric al fructelor de *Juniperus communis,* în funcţie de regiunea în care creşte planta: U.R.S.S., sub 0,50%; Suedia, 0,50%; Franţa, Polonia şi Germania, 0,60—0,90%; Ungaria, 0,80—1%, iar Elveţia şi Italia, 1—1,50%.

Lotul prelucrat de noi, constituit din $1/2$ tonă, avînd 2% resturi tulpinale şi o cantitate mică de fructe verzi, provenea din Regiunea Autonomă Maghiară.

Am obţinut un ulei incolor, cu miros plăcut de terebentină şi un randament de 0,98%.

Ol. Menthae aquaticae. Faptul că *ol. menthae piperitae* este foarte mult solicitat, atît pentru necesităţile industriei farmaceutice, cît şi pentru cea cosmetică, ne-a îndemnat să încercăm extragerea uleiurilor volatile şi din alte specii de izmă din flora spontană.

În acest sens, am prelucrat un lot de 3 tone de *Herba menthae aquaticae,* provenită din regiunea Stalin, care avea un conținut de 2% corpi străini și o cantitate apreciabilă de tulpini desfrunzite.

Datele din literatură, referitoare la uleiul de izma broaștei, sînt puține; Durvelle citează doar randamentul de 0,40% — fără a da alte constante — și precizează că uleiul rezultat are miros de *M. pulegium.* Din cantitatea menționată de *M. aquaticae* am obținut un randament: minim 0,41%, maxim 0,61% și mediu 0,48%, uleiul incolor rezultat avînd un miros deosebit de al plantei *M. pulegium.*

Ol. Menthae pulegii. Din 1/2 tonă *Herba Menthae pulegii,* recoltată din albia rîurilor din împrejurimile Orăștiei, sort lipsit de corpi străini și prelucrat verde, am obținut un ulei gălbui, cu puternic miros specific. Din lipsa datelor din literatură, nu am putut compara randamentul obținut de noi (0,49%), pe care însă îl considerăm corespunzător, dacă îl raportăm la randamentul maxim realizat din *M. piperita* verde (0,38%).

Ambele uleiuri (din *M. aquaticae* și *M. pulegii)* au fost introduse în industria cosmetică, ceea ce îndreptățește să credem că studierea lor mai amănunțită și trecerea la o extracție pe cale industrială vor aduce o contribuție însemnată economiei naționale.

Ol. menthae piperitae. Acesta fiind unul dintre cele mai căutate uleiuri, în țara noastră se depun mari eforturi pentru a se extinde cultura plantei respective, punîndu-se la dispoziția cultivatorilor suprafețe însemnate și acordîndu-li-se diferite avantaje importante.

Intreprinderea „Digitalis" a controlat și sprijinit tehnic cultivatorii din regiunea Hunedoara, fiind în același timp beneficiara culturilor din celelalte regiuni ale țării, dependente de Centrocoop. Treptat, culturile de *M. viridis,* care se găseau în special în raionul Brad, au fost înlocuite, actualmente cultivîndu-se exclusiv *M. piperita var. rubescens.*

Prelucrînd 9 tone de iarbă uscată, majoritatea provenind din raionul Orăștie și mai puțin din regiunea Satu Mare și Timișoara, am obținut un randament maxim de 1,40%, minim 0,94% și mediu de 0,99%.

Rezultatele noastre ating și depășesc cifrele maxime date de Durvelle și Hager, însă sînt apreciabil inferioare determinărilor lui Kopp, care obține rezultate de 0,90—1,79%.

Trebuie amintită aici o constatare pe care am făcut-o și care are deosebită importanță.

Extrăgînd uleiul din lotul total desfrunzit (tulpini goale) am obținut randamente de 0,50—0,60%, uleiul fiind identic, din punct de vedere organoleptic, celui extras din planta întreagă.

Ținînd seama că, atît în țară, cît și pentru export, sînt necesare cantități apreciabile de *Folia menthae* și că din realizarea acestui sort rezultă cantități însemnate de tulpini care sînt aruncate, recondiționarea acestor „deșeuri" ar reprezenta pentru țara noastră sute sau chiar mii de kilograme de ulei, care astăzi se pierd.

Prelucrind 29 de tone de izmă verde, cultivată în raioanele Orăștie și Hațeg, am obținut un randament maxim de 0,38%, minim de 0,11% și mediu de 0,27%, comparativ cu 0,15—0,40%, cifre date de Kopp. Randamentul nostru minim este obținut pe loturi recoltate înainte de înflorire sau pe cele din a doua recoltă a aceluiași an.

La analiza executată de Fabrica de medicamente nr. 6, atît uleiul obţinut din izmă uscată, ca şi cel din izma verde, au corespuns prevederilor din F.R. VI.

Ol. Origani vulgaris. S-au prelucrat 10 tone *Herba Origani vulgaris* de calitate inferioară.

Cea mai mare parte din flori erau trecute şi conţineau chiar seminţe, fapt care s-a răsfrînt asupra randamentului. De asemenea, lotul conţinea o cantitate de 10—15% impurităţi, printre care predomina *Achillea millefolium,* ceea ce a influenţat calitatea uleiului, schimbîndu-i mirosul şi culoarea.

Uleiul, de culoare galbenă-roşcată, a fost obţinut cu randament minim de 0,10%, maxim de 0,23% şi mediu de 0,15%, faţă de literatură, care prevede un conţinut de 0,15—0,50%.

Ol. Thimi serpylli. Materia primă folosită a fost de calitate cu totul necorespunzătoare: cantitatea de corpi străini (reprezentaţi prin graminee) era, în medie de 50—60%, impurităţile ajungînd uneori pînă la 75%; loturile prezentau numeroase rădăcini cu resturi de pămînt şi tulpini desfrunzite.

De asemenea, aspectul general al materiei prime m-a determinat să cred că planta a fost recoltată prin cosire şi uscată la soare.

S-au prelucrat 16 tone din această plantă şi, cu toate inconvenientele semnalate, am obţinut un ulei brun--roşcat, cu un randament minim de 0,07%, maxim de 0,15% şi mediu de 0,12%. Randamentul nostru maxim coincide cu cifra inferioară indicată în literatură, care prevede pentru această plantă 0,15—0,60%.

Concluzii

Lucrările întreprinse, prin care am căutat să aducem o modestă contribuţie la rezolvarea problemei uleiurilor eterice, ne permit să desprindem următoarele concluzii:

1. În instalaţii industriale bine construite — şi în care operaţia de antrenare este condusă cu atenţie — se pot obţine randamente identice celor realizate în laborator.

2. Materia primă trebuie recoltată în epoca optimă şi cu deosebită grijă, pentru a se evita la maximum impurificarea ei.

În legătură cu aceasta, credem că va trebui soluţionată problema cadrelor calificate, ca şi cointeresarea lor în această ramură de activitate.

3. Fructele umbeliferelor trebuie treerate cu mijloace mecanice moderne, pentru a evita sfărîmarea lor şi amestecarea cu corpi străini.

4. Depozitarea materiei prime trebuie să fie perfect corespunzătoare, eliminîndu-se un stocaj care să depăşească producţia anuală de ulei a plantei respective.

5. Valorificarea deşeurilor rezultate din herborizarea plantei sau condiţionarea frunzelor de *M. piperita* poate conduce la realizarea unor importante venituri naţionale.

6. Recoltarea şi prelucrarea plantelor *M. aquatica* şi *M. pulegium* este rentabilă şi ea se impune, atît pentru satisfacerea cerinţelor industriei cosmetice, cît şi pentru restituirea, în folosul agriculturii, a unor terenuri blocate pentru cultivarea plantei *M. piperita.*

BIBLIOGRAFIE

DURVELLE J. P. — Fabrication des essences et des parfums, Editura Desforges, Paris, vol. III, 1930.

*** — Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Editura Springer, Berlin, 1930.

KOPP E. — *Pharm. Zhalle*, 1929, vol. 70, nr. 50.

KOPP E. — *Pharm. Zhalle*, 1930, vol. 71, nr. 37.

РЕЗЮМЕ

ПРОМЫШЛЕННЫЙ ВЫХОД ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ИЗ МЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

К. Кришан

Автору удалось извлечь при помощи водяных паров 13 эфирных масел. В статье даются некоторые методы, примененные для извлечения с указанием соответствующего выхода. Из сравнения выхода, полученного автором с выходом, который указан в специальной литературе, следует, что эти достижения довольно значительны, способствуя в значительной степени разрешению вопроса эфирных масел.

RÉSUMÉ

RENDÉMENTS INDUSTRIELS EN HUILES ÉTHÉRIQUES DE QUELQUES PLANTES MÉDICINALES INDIGÈNES

C. Crişan

L'auteur a réalisé l'extraction par entraînement à l'aide de vapeurs d'eau, de 13 huiles éthériques.

L'article expose quelques unes des méthodes de travail utilisées, avec l'indication des rendements respectifs. Il résulte, en comparant les rendements obtenus par l'auteur avec ceux cités dans la littérature de spécialité que ces réalisations sont importantes. Elles apportent une contribution majeure à la solution, dans notre pays, du problème des huiles éthériques.

SUMMARY

INDUSTRIAL YIELDS OF ETHERIC OILS FROM SOME INDIGENOUS MEDICAL PLANTS

C. Crişan

The author has managed to extract a number of 13 etheric oils by water-vapour sweeping.

The paper presents some of the working methods that have been used with the indication of the corresponding yield. A comparison between the results obtained by the author and those mentioned in the specialty literature shows these achievements to be important, as they represent an essential contribution to a solution of the problem of etheric oils in this country.

ZUSAMMENFASSUNG

GEWINNUNG INDUSTRIELLER MENGEN VON ÄTHERISCHEN ÖLEN AUS EINHEIMISCHEN HEILPFLANZEN

C. Crişan

Dem Verfasser gelang durch Behandlung mit Wasserdämpfen die Extraktion von 13 verschiedenen ätherischen Ölen.

Vorliegende Arbeit zählt einige der angewandten Arbeitsverfahren auf, mit Angabe ihrer Ergiebigkeit. Aus der Gegenüberstellung der vom Verfasser erzielten Ergebnisse mit den in der Fachliteratur angeführten geht hervor, daß erstere für die Lösung der Frage der ätherischen Öle in Rumänien einen bedeutenden Beitrag darstellen.

Cercetări asupra toxicității acute a dipenicilinei

Dr. **Alice Ilian**

Șef de Laborator la Institutul de cercetări antibiotice, București

Dipenicilina, preparată în 1951 de J. L. Szabo și C. D. Edwards (1), este un derivat al penicilinei și anume: o combinație rezultată din două molecule de penicilină G și o moleculă de NN'-dibenziletilendiamină. Datorită proprietăților sale chimice și farmacodinamice, ea oferă importante avantaje practice pentru aplicarea clinică.

Astfel, pe de o parte, dipenicilina este o formă superioară de penicilină depozit, solubilitatea sa redusă (0,02%) asigurînd menținerea mult mai prelungită a nivelurilor sanguine decît cea rezultată după administrarea penicilinei uleioase și a procain-penicilinei pe cale parenterală (2, 3, 4).

Pe de altă parte, dipenicilina este mult mai stabilă la pH-uri acide decît procain-penicilina, putînd — deci — să fie utilizată pentru administrarea *per os*. Avantajul unei asemenea utilizări este și mai evident în caz de hiperaciditate gastrică sau de retenție prelungită a alimentelor în stomac (5,6).

Succesele terapeutice obținute în străinătate cu dipenicilina au determinat prepararea acestei substanțe și în țara noastră, ea fiind realizată de un colectiv de cercetători de la Institutul de cercetări antibiotice (7).

În vederea introducerii sale în clinică, acest produs — obținut printr-un procedeu original — a fost studiat din punct de vedere chimic și farmacodinamic.

Experimentările noastre s-au bazat pe studiile întreprinse de J. Seifter și colaboratorii (8, 9, 10), care au cercetat proprietățile farmacodinamice ale dipenicilinei.

În lucrările acestor autori sînt indicate următoarele date cu privire la toxicitatea acută a diclorhidratului de NN'-dibenziletilendiamină și a dipenicilinei:

DL_{50} pentru diclorhidrat de NN'-dibenziletilendiamină = 130,2 mg/kilocorp șoarece.

DL_{50} pentru dipenicilină = 452,9 mg/kilocorp șoarece (la administrare intraperitoneală).

Limită mg/kilocorp = 408,6 — 517,8 mg/kilocorp.

Forma de administrare: suspensie de dipenicilină în soluție de acacia 4%.

Timp de observație: 7 zile.

Administrare *per os*: DL_{50} = 2 000 mg/kilocorp șoarece.

Folosind aceste date, s-a cercetat toxicitatea acută a diclorhidratului de NN'-dibenziletilendiamină și a dipenicilinei românești, prin metoda determinării DL_{50} pe șoareci albi (11).

1. *DL_{50} al diclorhidratului de NN'-dibenziletilendiamină* a fost determinat pe șoareci albi, prin administrarea intravenoasă a substanței sub formă de soluție, în doze variind între 121 și 139 mg/kilocorp șoarece. Rezultatele au fost interpretate după metoda Behrens, stabilindu-se că DL_{50} pentru diclorhidratul de NN'-dibenziletilendiamină este 128,5 mg/kilocorp șoarece.

Acest rezultat confirmă datele experimentale obținute de J. Seifter și colaboratorii.

2. *DL_{50} al dipenicilinei românești* a fost stabilit prin administrarea pe cale intraperitoneală a substanței sub formă de suspensie în soluție de accacia 4%, în doze variind între 383,2 mg și 1 164,95 mg/kilocorp șoarece (rația 1,2). Animalele au fost observate timp de 7 zile.

Rezultatele experiențelor sînt înscrise în tabel.

Tabel

Mortalitatea șoarecilor albi după administrarea dipenicilinei românești

Doza folosită	Calea de administrare	Numărul de șoareci	Morți după zile de observație							Total morți
			1	2	3	4	5	6	7	
383,2 mg/kilocorp	i. p.	15	—	—	1	—	—	—	1	2
459,9 mg/kilocorp	i. p.	15	—	—	—	—	—	—	1	1
561,8 mg/kilocorp	i. p.	15	—	—	—	—	—	—	—	—
674,16 mg/kilocorp	i. p.	15	—	—	—	1	—	—	—	1
674,16 mg/kilocorp	i. p.	10	—	—	—	—	—	—	—	—
808,99 mg/kilocorp	i. p.	10	—	—	—	—	—	—	—	—
970,79 mg/kilocorp	i. p.	10	—	—	—	—	—	—	—	—
1 164,95 mg/kilocorp	i. p.	10	—	—	—	—	—	—	—	—

După cum se constată, administrarea dipenicilinei românești în doze de 383,2 mg — 1 164,95 mg/kilocorp șoarece nu a produs efecte letale semnificative. Numărul animalelor moarte a fost foarte mic și nu poate fi raportat la mărimea dozei administrate. Autopsia animalelor moarte în timpul experiențelor nu a dovedit modificări macroscopice față de animalele normale, care au servit ca martor, moartea datorindu-se — probabil — unor cauze intercurente.

Din aceste observații rezultă că DL_{50} al dipenicilinei românești nu este cuprins în limitele dozelor cercetate, iar doza maximă administrată (1 164,95 mg/kilocorp) este mai mare decît dublul DL_{50} găsit de J. Seifter (459,9 mg/kilocorp) și *este bine tolerată de animalele de experiență.*

Acest fapt, precum și dificultățile tehnice care survin la administrarea suspensiilor mai concentrate de dipenicilină (care trec greu prin acele de injecție), ne-au determinat să renunțăm la continuarea tatonărilor în vederea stabilirii DL_{50} al dipenicilinei românești.

Cercetările efectuate prin administrare *per os* la şoareci albi au dus la rezultate asemănătoare. Astfel, administrarea dozei de 2 000 mg/kilocorp şoarece (DL_{50}, după Seifter), sub formă de suspensie în soluţie de accacia 4%, administrată *per os* la 12 şoareci, nu a produs moartea niciunui animal în decurs de 7 zile de observaţie.

Suspensia de dipenicilină fiind foarte densă în doza administrată, iar toleranţa fiind bună, ne-am limitat la această experienţă şi nu am făcut tatonări cu doze mai mari.

Concluzii

Cercetările noastre asupra toxicităţii acute a dipenicilinei romîneşti ne-au condus la următoarele concluzii:

1. Datele experimentale privind toxicitatea diclorhidratului de NN'-dibenziletilendiamina coincid cu cele indicate în literatură, DL_{50} pentru produsul romînesc fiind 128,5 mg/kilocorp şoarece.

2. Cercetările asupra toxicităţii acute a dipenicilinei romîneşti au arătat că produsul este bine tolerat în doză de 1 164,95 mg/kilocorp şoarece (administrate intraperitoneal) şi în doză de 2 000 mg/kilocorp şoarece (administrate *per os*).

BIBLIOGRAFIE

1. SZABO I. J., EDWARDS C. D. — *Antib. a Chemoth.*, 1951, nr. 1, p. 499.
2. PUTNAM L., ROBERTS F. E. — *Antib. a Chemoth.*, 1954, nr. 9, p. 931.
3. WELCH H. — *Antib. a Chemoth.*, 1953, vol. IV, p. 343.
4. ELIAS W., ALISON H. P., MERRIAN H. I. — *Antib a Chemoth.*, 1951, nr. 1, p.491.
5. SCOTT R. L. şi colaboratorii — *Antib. a Chemoth.*, 1954, nr. 6, p. 691.
6. LEPPER M. N. şi colaboratorii — *Antib. a Chemoth.*, 1952, vol. II, p. 175.
7. STERNBERG M., BENEŞ B. — *Rev. de Chimie*, 1957, nr. 5, p. 339.
8. SEIFTER J. şi colaboratorii — *Antib. a Chemoth.*, 1954, vol. IV, nr. 6, p. 633.
9. SEIFTER J. şi colaboratorii — *Antib. a Chemoth.*, 1951, nr. 1, p. 504.
10. SEIFTER J. şi colaboratorii — *J. Pharmacol. a Exp. Ther.*, 1952, nr. 106, p. 414.
11. MUREŞAN V., SIMIONOVICI M. — Standardizarea biologică a medicamentelor. Calculul statistic în biologie. Determinarea toxicităţii. Editura medicală, Bucureşti, 1955, p. 381.
12. LIDOF P., PETROVA K. V. — *Antibiotiki*, 1956, nr. 2, p. 62.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ДИПЕНИЦИЛЛИНА

Алис Илиан

Автор исследовал острую токсичность дихлоргидрата NN-дибензилэтилэндиамина и румынского дипенициллина при помощи определения DL_{50} на белых мышах.

Было установлено, что DL_{50} для дихлоргидрата NN-дибензилэтилэндиамина (румынский препарат) равна 128,5 мг на 1 кг веса мыши. Румынский дипенициллин хорошо переносится в дозе 1 164,95 мг на 1 кг веса мыши (при пероральном применении).

RÉSUMÉ

RECHERCHES CONCERNANT LA TOXICITÉ AIGUË DE LA DIPÉNICILLINE

Alice Ilian

On a étudié la toxicité aiguë du dichlorhydrate de NN' — dibenzilétilendiamine et de la dipénicilline roumaine par la détermination du DL_{50} sur les souris blanches.

L'auteur a établi que le DL_{50} pour le dichlorhydrate de NN' — dibenzilétilendiamine (produit roumain) est de 128,5 mg/kilocorps souris. La dipénicilline roumaine est bien tolérée à la dose de 1.164,95 mg/kilocorps souris (en administration intrapéritonéale) et à la dose de 2000 mg/kilocorps souris (à l'administration per os).

SUMMARY

INVESTIGATIONS ON ACUTE TOXICITY OF DIPENICILLIN

Alice Ilian

An investigation was made on the acute toxicity of NH'-dibenzylethylenediamine dichlorhydrate and of Rumanian dipenicillin, by determining the DL_{50} in white mice.

It was established that the DL_{50} is of 128,5 mgms/kilogram of mouse body weight, for NH' — dibenzylethylenediamine dichlorhydrate (Rumanian product). Rumanian dipenicillin is well tolerated in an amount of 1,164.95 mgms/kilogram of mouse body weight (on intraperitoneal administration), and in an amount of 2000 mgms/kilogram of mouse body weight (on oral administration).

ZUSAMMENFASSUNG

ZUR AKUTEN GIFTIGKEIT DES DIPENIZILLINS

Alice Ilian

Es wurde die akute Toxizität des NN'-Dibenzylaethylendiaminum dihydrochloricum und des rumänischen Dipenizillins mittels der Bestimmung des DL_{50} an weissen Mäusen untersucht.

Es wurde festgestellt, daß DL_{50} für NN'-Dibenzylaethylendiaminum dihydrochloricum (rumänisches Erzeugnis) 128,5 mg pro Kg Mäusegewicht ausmacht. Das rumänische Dipenizillin wird bei intraperitonealer Verabreichung in einer Dosis von 1164,95 mg/Kg Mäusegewicht und bei peroraler Verabreichung in einer Dosis von 2000 mg/Kg Mäusegewicht gut vertragen.

Valorificarea bentonitelor indigene ca materii prime pentru prepararea medicamentelor

(Nota I-a)

Farm. dr. **N. Stanciu**, farm. dr. **A. Opari**, farm. **Florica Cenuşaru**, farm. **Marieta Vasilache**

Lucrare efectuată în Secţia de tehnologie farmaceutică a Institutului de cercetări farmaceutice şi controlul medicamentelor, Bucureşti

Bentonitele sînt pămînturi decolorante, formate din straturi cristaline de aluminaţi şi silicaţi. Compoziţia lor chimică este: $Al_2O_3.4SiO_2.H_2O + nH_2O$, corespunzînd structurii unui montmorilonit, în care moleculele sînt legate între ele prin punţi de oxizi sau de cationi.

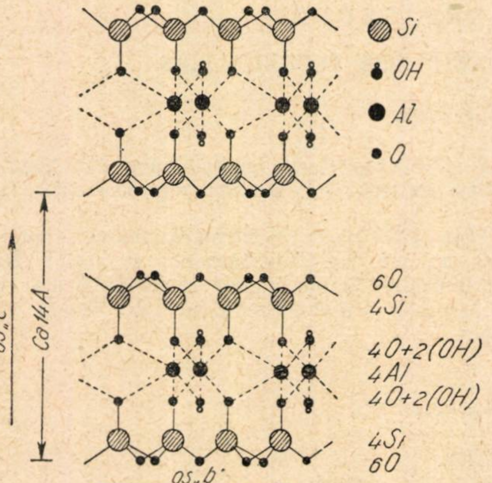


Fig. 1.

Această structură permite pătrunderea apei în spaţiile dintre molecule şi explică proprietatea de îmbibare şi de gelificare pe care o prezintă bentonitele. În funcţie de compoziţia lor, aceste proprietăţi sînt foarte evidente la bentonitele sodice şi mai reduse la cele calcice (care pot însă să fie accentuate prin diferite tratamente chimice).

Cercetările întreprinse de noi au avut scopul de a stabili dacă bentonitele din ţara noastră se pretează folosirii ca materii prime la prepararea unor forme farmaceutice.

În acest scop, au fost efectuate cercetări cu trei varietăţi de bentonită, şi anume: din Tufări, Negreşti şi din Valea Chioarului.

Materialul brut a fost măcinat şi cernut printr-o sită fină, deoarece trierea mecanică a impurităţilor, pulverizarea mai avansată şi separarea unor fracţiuni de pulberi foarte fine, pot să ducă la produse cu proprietăţi calitativ superioare. Astfel, fracţiunile de pulberi, separate cu un curent de aer, s-au comportat diferit, în funcţie de gradul lor de fineţe.

Proprietățile bentonitelor pot fi îmbunătățite și mai mult prin tratamente chimice, ceea ce a fost verificat prin activarea lor cu acid clorhidric.

Compoziția chimică a celor trei varietăți de bentonită (după datele combinatelor producătoare și ale Institutului de cercetări geologice) este notată în tabelul I.

Tabelul I

Compoziția	Bentonita		
	Tufări	Negrești	Valea Chioarului
SiO_2	57,70	58,70	55,90
Al_2O_3	17,85	23,50	15,80
Fe_2O_3	3,60	4,30	1,50
CaO	3,41	1,50	3,40
MgO	2,30	1,10	0,67
MnO	—	—	0,02
TiO_2	—	—	0,20
$K_2O—Na_2O$	2,10	—	2,43

Din datele analitice și după comportarea lor, rezultă că primele două bentonite prezintă proprietățile stabilite la produsele considerate bentonite calcice, pe cînd ultima (din Valea Chioarului) se comportă ca o bentonită sodică. Studiile efectuate de Institutul de cercetări geologice demonstrează că bentonita din Valea Chioarului poate să fie socotită ca una din cele mai bune bentonite din Europa.

Partea experimentală

STABILIREA CONSTANTELOR BENTONITELOR INDIGENE

Farmacopeele stabilesc, pentru aceste produse, o serie întreagă de constante, pe care le vom enumera în rîndurile de mai jos, în comparație cu cele determinate la sorturile experimentate de noi.

1. *Caractere organoleptice:* pulberi fine, amorfe, de culoare albă-gălbuie, fără gust și fără miros.

Bentonitele cu care s-a lucrat au următoarele caractere organoleptice: în stare brută, ele se prezintă sub formă de bulgări sfărîmicioși, de diferite mărimi, avînd culoarea albă-cenușie (pentru produsul din Valea Chioarului) sau verde-cafenie (pentru celelalte). Toate sînt inodore, cu gust de argilă și conțin și corpuri străine. După triere mecanică, măcinare și cernere, bentonitele se prezintă sub formă de pulberi fine de culoare albă-gălbuie, iar după activare chimică au un grad de finețe și mai avansat, sînt mai decolorate și dispun de o capacitate de gelificare și de îmbibare mult mai accentuată.

2. *Capacitatea de gelificare.* Se amestecă 6 g bentonită cu 0,3 g oxid de magneziu, care se introduc treptat și în porțiuni mici într-un cilindru gradat de 500 cm^3 conținînd 200 ml apă și se agită timp de 1 oră. 100 ml din această suspensie se trec într-un cilindru gradat de

100 cm³ şi se lasă în repaus 24 de ore. Lichidul clar de deasupra sedimentului nu trebuie să aibă un volum mai mare de 2 ml.

Bentonitele experimentate (neactivate chimic) au separat un volum mai mare de lichid clar. Această sedimentare (figura 2) este prezentată în următoarea ordine: bentonită din Tufări, Negreşti, Valea Chioarului, observîndu-se că stratul de lichid este mai redus pentru bentonita din Valea Chioarului, fără a atinge însă prevederile farmacopeelor care înscriu acest produs ca oficinal.

3. *Capacitatea de îmbibare*. Intr-un cilindru gradat de 100 cm³ se introduc 100 ml apă şi se adaugă, în porţiuni mici, 2 g bentonită. Bentonita se îmbibă treptat şi ocupă un volum de 24 ml.

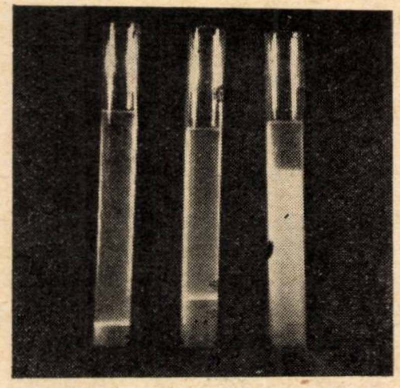


Fig. 2. — Capacitatea de gelificare.

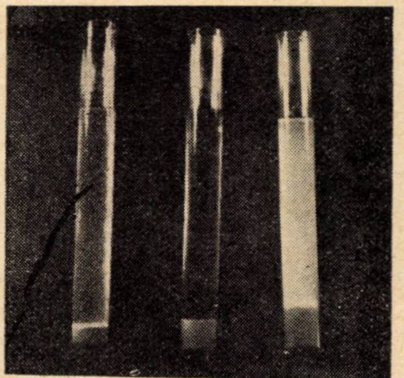


Fig. 3. — Capacitatea de îmbibare.

Capacitatea de îmbibare a bentonitelor experimentate (figura 3) s-a dovedit, în toate cazurile, inferioară prevederilor acestor farmacopee; dintre acestea, bentonita din Valea Chioarului are comportarea cea mai bună.

4. *Gradul de fineţe al bentonitelor*. Intr-un mojar, se îmbibă 2 g bentonită cu 20 ml apă. Suspensia se diluează cu apă la 100 ml şi se trece prin sita VI; întinsă pe epiderm, această suspensie nu trebuie să conţină particule groscioare.

Proba respectivă este satisfăcută în funcţie de gradul de pulverizare realizat şi de sitele folosite la cernere.

5. *Umiditatea*. Produsul se usucă la 105°, pînă la greutate constantă; pierderile în greutate trebuie să fie cuprinse între 5 şi 8%.

In probele experimentate bentonita a prezentat o umiditate mai mare decît cea admisă. In ce priveşte bentonitele activate chimic şi prelucrate, acestea pot fi — desigur — uşor aduse la gradul de umiditate prevăzut.

6. *Determinarea pH-ului*. O suspensie de bentonită 2% în apă trebuie să aibă pH-ul cuprins între 9 şi 10.

Bentonitele brute indigene nu se încadrează în aceste limite. Chiar bentonita sodică din Valea Chioarului are pH = 7,4. După activare şi tratare cu soluţie de carbonat de sodiu (la pH cca. 8,0), calitatea bentonitelor este mult îmbunătăţită.

In tabelul II sînt rezumate constantele expuse mai sus.

Tabelul II

Constante	Prevederi F. S. U. A. XV	Bentonită brută		
		Tufări	Negreşti	Valea Chioarului
Capacitate de gelificare	Se separă maximum 2 ml lichid clar	95	64	19
Capacitate de îmbibare	Bentonita trebuie să ocupe un volum de 24 ml	4	7	20
Umiditate (în %)	5—8	13,8	12,8	8,1
pH	9—10	3,9	6,6	7,4

Din datele expuse în tabelul II, rezultă că, în stare brută, bentonitele nu ar corespunde condiţiilor prevăzute. Considerăm, însă, că prevederile farmacopeelor sînt valabile în special pentru bentonitele din ţările respective şi, mai ales, pentru produsele purificate în scopul de a corespunde acestor condiţii. In literatura farmaceutică sînt considerate drept bentonite chiar produsele ale căror proprietăţi se încadrează şi mai puţin în constantele oficiale. Deci, calitatea bentonitelor trebuie apreciată după caz, în raport cu scopul în care vor fi utilizate.

Alături de determinările prevăzute de farmacopee (acestea precizează mai mult proprietăţile unui material care gelifică) s-a urmărit şi capacitatea de adsorbţie a bentonitelor. Această determinare s-a făcut pentru a se stabili dacă bentonitele nu fixează un procent prea mare de principii active, ceea ce le-ar face improprii pentru utilizarea ca excipienţi în forme farmaceutice, precum şi pentru a determina capacitatea lor de a reţine aceste substanţe în condiţiile normale din organism.

Experimentările s-au efectuat, atît cu soluţie de albastru de metilen, după normele prevăzute de F.R.VII în monografia „Kaolin". cît şi în raport cu clorhidratul de chinină, după indicaţiile date de o lucrare poloneză. Această ultimă probă s-a executat în modul următor: s-au tratat 0,5 g bentonită cu 20 ml soluţie de clorhidrat de chinină 2%; amestecul s-a agitat 5 minute şi apoi s-a filtrat. După diluări succesive, s-a urmărit în lichidul clar, comparativ cu o probă-martor, precipitarea cu reactivul Meyer. Rezultatele sînt redate în tabelul III şi ilustrate în fig. 4.

Tabelul III

Calitatea bentonitei	Bentonită (în g)	Albastru de metilen (în ml)	Bentonită (în g)	Chinină adsorbită (în %)
Tufări	4	100	0,5	20
Negreşti	4	75	0,5	20
Valea Chioarului	4	dispersie coloidală	0,5	25

La tratare cu acid clorhidric n/10, suspensia colorată cu albastru de metilen, separată din filtrare, cedează parțial colorantul, pentru ca la tratare cu soluție de hidroxid de sodiu n/10, acesta să fie cedat în și mai mare măsură. Verificarea s-a făcut și *in vivo*, prin administrare de pilule cu albastru de metilen. La bentonita din Valea Chioarului nu s-a putut stabili adsorbția de colorant, deoarece suspensia rămîne dispersată coloidal ; totuși, în toate cazurile, adsorbția este mai mare decît la folosirea caolinului oficinal.

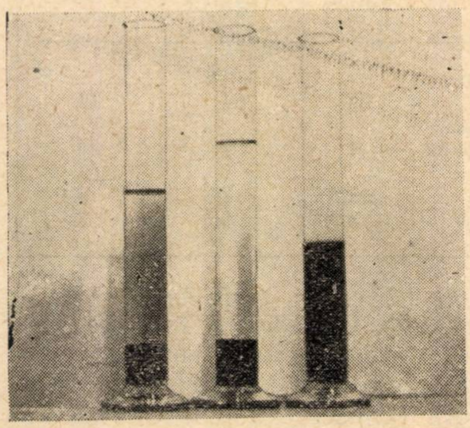


Fig. 4. — Adsorbția albastrului de metilen

La tratare cu acid clorhidric n/10, suspensia de bentonită pe care s-a adsorbit clorhidratul de chinină cedează alcaloidul.

În afara probelor de orientare efectuate, considerăm necesar ca adsorbția pe bentonită să fie cercetată pe un număr mai mare de substanțe și în condiții analitice determinate, pentru a stabili posibilitatea de eluare a principiilor active de pe adsorbant, precum și timpul de eluare.

BENTONITELE INDIGENE CA MATERII PRIME LA PREPARAREA MEDICAMENTELOR

În literatura farmaceutică se indică folosirea bentonitelor ca excipienți (pentru pilule, la prepararea comprimatelor, pentru ovule) ca baze de unguente etc., primele două fiind experimentate și cu bentonitele indigene, în scopul valorificării acestei materii prime care se găsește la noi în cantități mari. În această lucrare vom prezenta folosirea bentonitelor ca excipienți la prepararea pilulelor și a comprimatelor.

Bentonitele ca excipienți pilulari. În cadrul cercetărilor efectuate cu bentonite indigene, s-a urmărit comportarea acestora ca excipienți pilulari, aglutinanți și dezagreganți, comparativ cu excipienții obișnuiți. Substanța activă a variat, la prepararea pilulelor, între 0,02 și 0,10 g, iar bentonita între 0,10 și 0,15 g. Masa pilulară a fost legată cu părți egale de apă și glicerină. Timpul de dezagregare s-a determinat după F.R.VII, la preparare și după un interval de 30, 60 și 90 de zile. Rezultatele sînt redate în tabelul IV.

Analizînd comportarea pilulelor preparate cu bentonite, se poate constata că bentonitele din Tufări și Negrești se pretează mai puțin acestui scop, ele dînd o masă sfărîmicioasă. Bentonita din Valea Chioarului, în prezență de apă și glicerină, se prelucrează cu multă ușurință într-o masă plastică. În toate cazurile, dezagregarea este superioară sau identică celei obținute și cu alți excipienți.

Trebuie precizat că pilulele cu permanganat de potasiu, pentru care unele farmacopee prevăd încă vaselina ca excipient, se prelucrează ușor și se dezagregă în timp util, contrar pilulelor preparate cu caolin și vaselină, care se dezagregă numai parțial sau de loc.

Tabelul IV

Substanța activă	Zile	Excipienți				
		glicerină-tragacantă	drojdie-făină-zahăr	Bentonite		
				Tufări	Negrești	Valea Chioarului
		timpul de dezagregare (în minute)				
Camfor	30	25	15	10	8	15
	90	50	40	30	25	25
Creozot	30	10	10	15	10	12
	90	40	50	30	25	30
Extract de beladonă	30	18	20	12	15	25
	90	50	65	25	35	30
Nitrofuran	30	5	7	3	8	15
	90	30	45	15	25	25
Oxalat de fier	30	10	15	8	5	25
	90	60	40	20	15	35
Pulbere de digitală	30	15	25	20	20	15
	90	55	50	30	30	30
Sulfat de chinină	30	20	35	25	15	15
	90	40	60	35	30	35
Terpin hidrat	30	10	30	5	10	20
	90	65	50	25	28	35

Bentonita din Valea Chioarului, care dă rezultate incomparabil superioare tuturor excipienților folosiți, nu poate fi totuși considerată ca un excipient universal pentru prepararea pilulelor. Această constatare, făcută și cu alți excipienți, se găsește confirmată prin faptul că, în funcție de principiile active, timpul de dezagregare variază în limite largi. La folosirea oricărui nou excipient se impune, deci, controlul dezagregării pilulelor, dependent de substanțele active prelucrate și de cantitatea lor.

Bentonitele ca excipienți la prepararea comprimatelor. Majoritatea substanțelor se comprimă în prezența diferiților excipienți, care au rolul de aglutinanți, dezagreganți, lubrefianți etc. Pînă în prezent nu s-a găsit un excipient general, care să se preteze la prepararea oricărui fel de comprimate.

Cunoscînd proprietățile bentonitelor, s-a cercetat posibilitatea de a le folosi ca excipienți aglutinanți și dezagreganți la prepararea comprimatelor. In acest scop, s-au realizat amestecuri de substanțe, în care excipienții aglutinanți și dezagreganți obișnuiți au fost înlocuiți cu bentonite.

Cantitatea de bentonită luată în lucru a fost de 20%. Umectarea masei în vederea granulării s-a făcut cu cantitatea necesară de apă sau

de alcool diluat. Comprimarea s-a efectuat cu o maşină manuală de laborator.

La comprimatele obţinute s-a verificat (după F.R.VII) rezistenţa mecanică, cu un dispozitiv care dă această rezistenţă în grame, precum şi timpul de dezagregare, la preparare şi după 90 de zile. Rezultatele obţinute sînt notate în tabelul V şi ilustrate în fig. 5, 6 şi 7.

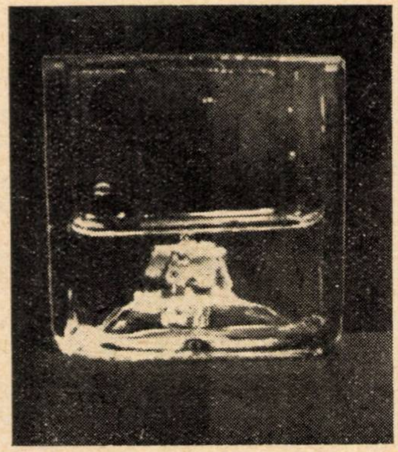


Fig. 5. — Modul de dezagregare a comprimatelor preparate cu bentonită.

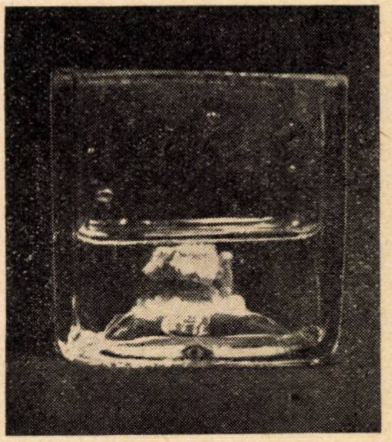


Fig. 6. — Modul de dezagregare a comprimatelor preparate cu bentonită.

Din datele obţinute rezultă că bentonitele se pretează la prepararea comprimatelor ca excipienţi aglutinanţi şi dezagreganţi. Anumite variaţii constatate în privinţa rezistenţei mecanice (tabelul V) îşi găsesc explicaţia în diferenţele inerente, provenite ca urmare a operaţiei de comprimare realizată manual. Timpul de dezagregare este mai redus, în comparaţie cu cel al comprimatelor preparate cu alţi excipienţi.

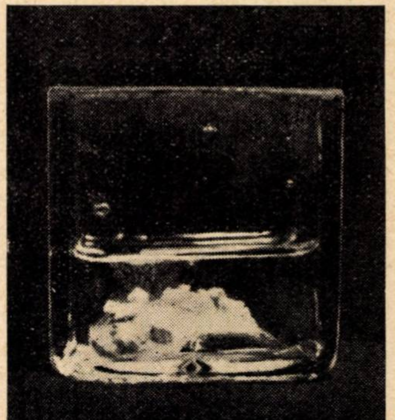


Fig. 7. — Modul de dezagregare a comprimatelor preparate cu bentonită.

Comprimatele preparate cu bentonită din Tufări şi Negreşti nu corespund, deoarece fierul conţinut de bentonită reacţionează cu substanţa activă (amidopirină, aspirină, diuretină şi salipirină), iar comprimatele se colorează.

În cazul diuretinei, al hexafosfatului, sulfamidei, sulfatiazolului şi metilsulfatiazolului, este indicat ca granularea să se facă cu alcool diluat. În schimb, la comprimatele cu lactat de calciu s-au obţinut rezultate mai bune cînd s-a făcut o granulare uscată. Ben-

Tabelul V

Comprimatul	Bentonita din Tufări				Bentonita din Negreşti				Bentonita din Valea Chioarului			
	rezistenţă mecanică (în g)		timpul de dezagregare (în minute)		rezistenţă mecanică (în g)		timpul de dezagregare (în minute)		rezistenţă mecanică (în g)		timpul de dezagregare (în minute)	
	la preparare	după 90 de zile	la preparare	după 90 de zile	la preparare	după 90 de zile	la preparare	după 90 de zile	la preparare	după 90 de zile	la preparare	după 90 de zile
Amidopirină	4500	5000	3	5	4500	5000	5	8	4000	4500	3	5
Aspirină	2700	3500	5	10	3200	4000	5	10	3500	4500	5	8
Benzonaftol	7800	8500	5	10	7500	8000	5	12	8000	8500	5	8
Diuretină	6000	6500	5	5	5500	6000	3	5	5500	6000	5	10
Hexafosfat	3500	4500	3	8	4500	5000	5	5	5500	6000	2	15
Lactat de calciu	5500	5000	2	5	4700	5500	4	5	4700	5000	4	10
Metilsulfatiazol	3000	3000	5	5	3000	3500	3	8	4000	3500	5	10
Salipirină	1500	2000	2	5	1900	2500	4	5	1200	1500	2	5
Sulfanilamidă	4500	4000	3	6	4000	4500	5	5	6400	6500	5	8
Sulfatiazol	5000	5000	5	8	4900	5500	3	6	4000	4500	5	10

zonaftolul necesită, alături de bentonită, și o cantitate de 20% bicarbonat de sodiu, deoarece în absența lui timpul de dezagregare depășește limita prevăzută de F.R.VII.

Concluzii

Din datele expuse în această lucrare se pot trage următoarele concluzii:

1. Bentonitele indigene, în special bentonita din Valea Chioarului, pot fi întrebuințate în scopuri farmaceutice, fără a fi supuse vreunui tratament chimic. În cazurile cînd prezența fierului poate duce la reacții chimice, este necesar să se folosească bentonitele purificate.

2. Bentonita din Valea Chioarului se pretează, ca excipient aglutinant și dezagregant, la prepararea pilulelor și a comprimatelor, fiind identică sau superioară excipienților obișnuiți.

3. Introducerea în practica farmaceutică a acestei bentonite sau a bentonitelor purificate, va duce la o uniformizare a modului de lucru, o îmbunătățire a calității unor forme medicamentoase și, în același timp, va înlocui unele substanțe de import.

Ținînd seama de proprietățile bentonitelor indigene, ne propunem să urmărim în viitor comportarea acestora (atît în stare brută, cît și activate chimic) la prepararea de emulsii, suspensii, unguente și ovule. În același timp, bentonitele vor fi examinate și sub aspectul adsorbției substanțelor active, în scopul de a fi folosite ca material filtrant, de purificare a soluțiilor extractive și de cromatografiere pe coloană.

BIBLIOGRAFIE

*** — Farmacopeea Cehoslovacă, ediția a II-a, Praga, 1954.
*** — Farmacopeea S.U.A., ediția a XV-a, 1955.
MELICHAR M. și colaboratorii — *Ceskoslov. Farmacie,* 1952, nr. 1, p. 203; 1953, nr. 2, p. 236; 1954, nr. 3, p. 281, 307.
MODRZEJEWSKI F., CEPELEWICZ S. — *Farmacja Polska,* 1955, nr. 12, p. 298.
OPARI A., GRIGORIU S. — *Farmacia,* 1956, nr. 5, p. 440.
STANCIU N., BRĂILEANU CL. — *Rev. st. medic.,* 1951, nr. 10, p. 47.
STANCIU N., ISBĂȘESCU C. — Contribuții la studiul excipienților pilulari; Comunicare la Soc. șt. med., Secția farmacie, ianuarie 1951.
ZAMFIRESCU-LEONIDA E. — Studii asupra pămînturilor decolorante din Romînia, Tipografia Viața Literară, București, 1943.
ZATHURECKY L. — *Ceskoslov. Farmacie,* 1953, nr. 10—11, p. 345.

РЕЗЮМЕ

ОСВОЕНИЕ БЕНТОНИТОВ В КАЧЕСТВЕ СЫРЬЯ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОВ

Н. Станчу, А. Опари, Флорика Ченушару, Мариета Василаке

Авторы изучали свойства местных бентонитов применяемых как сырье при приготовлении препаратов. После установления констант были экспериментально исследованы бентониты из Туфэри, Негрешти и Валя Киорулуй в качестве наполнителей при изготовлении пилюль и таблеток.

Введение местных бентонитов в фармацевтическую практику позволит стандартизировать известные методы работы, улучшить качество ряда медикаментозных форм и заменить некоторые импортные препараты отечественными.

RÉSUMÉ

LA VALORIFICATION DES BENTONITES COMME MATIÈRES PREMIÈRES POUR LA PRÉPARATION DES MÉDICAMENTS

N. Stanciu, A. Opari, Florica Cenușaru, Marieta Vasilache

On étudie le comportement des bentonites indigènes comme matières premieres pour la préparation des médicaments. Après avoir établi les constantes, on étudie expérimentalement les bentonites de Tufări, Negrești et de Valea Chioarului comme excipients pour la fabrication des pilules et des comprimés.

L'introduction des bentonites indigènes dans la pratique pharmaceutique, rendra possible l'uniformisation du mode de travail, l'amélioration de la qualité de certaines formes médicamenteuses et permettre, en même temps, d'obtenir le remplacement de certaines substances importées.

SUMMARY

THE USE OF BENTONITES AS RAW MATERIALS FOR THE PREPARATION OF DRUGS

N. Stanciu, A. Opari, Florica Cenușaru, Marieta Vasilache

The authors study the behaviour of indigenous bentonites as raw materials in the preparation of drugs. After having established the constants, an experimental investigation is made on bentonites extracted in Tufări, Negrești and Valea Chioarului, as excipients in the preparation of pills and tablets.

The introduction of indigenous bentonites into pharmaceutic practice will result in uniformity of the working methods, and in a qualitative improvement of certain medicamental forms. At the same time it will be possible to replace certain imported substances.

ZUSAMMENFASSUNG

DIE VERWERTUNG VON BENTONITEN ALS ROHSTOFFE FÜR DIE ERZEUGUNG VON MEDIKAMENTEN

N. Stanciu, A. Opari, Florica Cenușaru, Marieta Vasilache

Die Verfasser untersuchen das Verhalten einheimischer Bentonite als Rohstoffe für die Erzeugung von Medikamenten. Nach Feststellung der Konstanten werden experimentell Bentonite aus Tufari, Negrești und dem Chioarultal auf ihre Eignung als Einschlußmasse von Pillen und Tabletten untersucht.

Die Einführung der einheimischen Bentonite in die pharmazeutische Praxis gestattet die Vereinheitlichung der Arbeitsweise, die Qualitätsverbesserung gewisser Arzneimittelformen, gleichzeitig aber werden dadurch auch einige Stoffe ersetzt, die aus dem Ausland bezogen werden müssen.

*Aspecte din experienţa farmaciilor din regiunea Cluj în domeniul preparării soluţiilor injectabile**

Farm. **Al Szantó**, farm. **V. Creţu**, farm. **V. Constantinescu**, Cluj

Aplicînd pe scară din ce în ce mai largă administrarea parenterală a medicamentelor, terapeutica modernă obligă pe farmacişti să facă faţă unui consum în continuă creştere de soluţii injectabile preparate în farmacii.

Este adevărat că industria noastră de medicamente pune la dispoziţia medicilor o mare parte din sortimentele necesare, în cantităţi suficiente şi de bună calitate, totuşi o serie de forme farmaceutice injectabile nu sînt de loc produse de industrie, întrucît au o compoziţie specială care variază după specificul concepţiei terapeutice locale.

Pe de altă parte, înlocuind mari cantităţi de produse finite cu soluţii injectabile preparate în farmacii, unităţile bugetare realizează importante economii, îngăduind prin aceasta o mai judicioasă folosire a fondurilor de care dispun, putînd achiziţiona şi pune la dispoziţia bolnavilor cantităţi mai mari din alte medicamente.

Pentru a demonstra importanţa sanitară şi economică a acestei probleme, vom prezenta următoarele date (provenind de la farmaciile de circuit închis mai mari din regiunea Cluj), referitoare la soluţiile injectabile preparate de aceste unităţi în cursul anului 1956:

1. Cantitatea totală a soluţiilor injectabile elaborate în anul 1956 a fost de 37 900 litri;
2. Aceeaşi cantitate, exprimată în fiole comparative, corespunde unui număr de 2 843 000 fiole şi ea este de şase ori mai mare decît totalul fiolelor planificate pe întreaga regiune pentru anul 1957;
3. Diferenţa dintre costul cantităţii de soluţii injectabile preparate în farmacii şi costul cantităţii echivalente de produse finite reprezintă valoarea de 1 100 000 lei.

De aici rezultă că, prin prepararea în unităţi a soluţiilor injectabile, farmaciile de circuit închis au economisit o importantă sumă de bani, care a putut fi folosită pentru majorarea sortimentelor şi a volumului aprovizionării cu medicamente, îmbunătăţind astfel tratamentul gratuit al oamenilor muncii.

Un alt efect pozitiv al acestei rezolvări este influenţa asupra industriei (atît cea de medicamente, cît şi cea producătoare de fiole de sticlă) care, fiind eliberate de o suprasolicitare de produse înfiolate, au putut să-şi mărească capacitatea de producţie la sortimentele ce nu se pot elabora în farmacie.

Din cele expuse mai sus se poate constata că prepararea soluţiilor injectabile în farmacii reprezintă o necesitate şi în acelaşi timp o realizare sanitară şi economică.

Noi credem că o cointeresare materială a cadrelor farmaceutice, eventual prin extinderea sistemului premial şi la circuitul închis, ar avea ca rezultat realizarea unor şi mai mari economii.

---

* Comunicare prezentată la Societatea ştiinţelor medicale Secţia farmacie, Filiala Bucureşti, la 5 iunie 1957.

In consecinţă, dată fiind importanţa preparării soluţiilor injectabile de către farmaciile noastre şi necesitatea de a obţine produse de cît mai bună calitate, noi ne-am propus să prezentăm cîteva aspecte din experienţa farmaciştilor practicieni din ambele circuite de pe cuprinsul regiunii Cluj, completate cu unele sugestii din partea noastră sau recomandări din literatura de specialitate.

Spaţiul de muncă

Realizarea unui spaţiu de lucru corespunzător constituie o preocupare esenţială, deoarece o soluţie injectabilă pregătită în condiţii de asepsie cît mai riguroasă este calitativ mult superioară unei soluţii preparate în condiţii septice, oricît de bine ar fi executată sterilizarea ulterioară. In acest sens, reamintim că nici măcar filtrele speciale (care reţin microorganismele) sau sterilizarea în autoclav sub presiune nu ar putea îndepărta produşii toxici solubili ai metabolismului bacterian, adică substanţele pirogene.

Datorită acestor motive, spaţiul destinat preparării soluţiilor injectabile trebuie să îndeplinească unele condiţii importante. In primul rînd, acest spaţiu trebuie să fie cît mai mult ferit de praf, deoarece particulele care plutesc în atmosferă sînt purtătoare de germeni, în forme vegetative sau sporulate. Se înţelege că şi prezenţa în acest spaţiu a substanţelor medicamentoase supuse diferitelor operaţii (pulverizări, tamisări, transvazare în borcane etc.) este tot atît de puţin admisă. De asemenea, spaţiul respectiv trebuie să fie cît mai ferit de gaze şi vapori, de curenţii de aer purtători de praf şi cît mai departe de locurile cu mare circulaţie.

Ar fi de dorit ca pentru prepararea soluţiilor injectabile să dispunem de o cameră specială, luminoasă, căptuşită cu plăci de faianţă sau de sticlă, ori vopsită în ulei şi despărţită de restul încăperilor. Podeaua de mozaic şi mobilierul din metal, faianţă şi sticlă ar înlesni păstrarea unei curăţenii riguroase, putîndu-se realiza şi o sterilizare a mediului înconjurător cu ajutorul lămpilor de raze ultraviolete cu acţiune bactericidă.

Bineînţeles că nu ar fi potrivit ca distilatorul şi autoclavul să funcţioneze într-o astfel de cameră aseptică, pentru aceste piese fiind necesară o încăpere cu totul separată (cameră de sterilizare).

In regiunea Cluj, asemenea condiţii optime nu au putut fi încă înfăptuite, realizarea lor fiind inclusă în planul de perspectivă.

Totuşi, în condiţii de lucru mai modeste, prin luarea unor măsuri mai uşor realizabile, menite a micşora cît mai mult infecţia exogenă a soluţiilor injectabile, farmaciştii au reuşit să obţină soluţii injectabile de calitate corespunzătoare.

Una din aceste măsuri a fost organizarea boxei speciale pentru prepararea soluţiilor injectabile, care constă dintr-o despărţitură făcută în spaţiul laboratorului prin pereţi de sticlă sau de zid, prevăzută cu ferestre. Asemenea boxe funcţionează în 25% din farmaciile de circuit închis din regiunea Cluj, şi anume la acelea care dispun de spaţiul necesar şi, în acelaşi timp, prepară cantităţi mari de soluţii injectabile.

Suprafaţa acestor boxe este dimensionată pentru a permite activitatea a 1—2 persoane, iar construcţia lor este astfel realizată încît să

prezinte — pe cît posibil — suprafețe netede, fără crăpături, canaluri sau colțuri, greu accesibile unei curățiri riguroase. Periodic, aceste boxe se pot dezinfecta cu soluție de mercasept 1 : 40 000.

Pentru unitățile cu volum mai redus de soluții injectabile, cum sînt majoritatea farmaciilor de circuit deschis sau de policlinică, s-a considerat că ar fi mai rațională, atît în ce privește înlăturarea posibilității de infectare, cît și sub aspect economic, folosirea nișelor mici, în care nu intră preparatorul. O astfel de nișă din sticlă, de dimensiunile 63 × 50 × 56 cm, sau 130 × 65 × 72 cm, avînd o ușă care se deschide lateral sau prin ridicare, ar corespunde ca mărime unui volum de preparare mai redus și ar crea un mediu închis pentru operația filtrării, cea mai expusă infecțiilor exogene.

Cercetînd în diferite farmacii conținutul în microorganisme al aerului, autorul sovietic A. I. Simanko a găsit următoarele date:

În aerul oficinei, 180 de colonii pe m^3; în anticamera blocului aseptic, aproape tot atîtea (după o iradiație de 2 ore, acestea au fost reduse la jumătate), iar în nișa aseptică de mărimea 130 × 65 × 72 cm, un număr de 15 colonii/m^3 (după o iradiație cu raze ultraviolete, s-au redus la o singură colonie). După 30 de minute de la încetarea iradiației, lucrînd cu ușa de la nișă deschisă, microflora a revenit aproape la nivelul inițial. Desigur, aceste date sînt orientative, gradul de infectare a aerului în aceeași cameră depinzînd de o serie de factori, cum ar fi circulația, curenții de aer, prezența prafului, ventilația etc. Cu toate acestea, reiese clar că, reducînd cubajul spațiului în care lucrăm și timpul de expunere în acest mediu al soluțiilor injectabile, ne apropiem de condiții mai bune de preparare.

Utilitatea boxei destinată preparării soluțiilor injectabile este confirmată și de rezultatele determinărilor bacteriologice efectuate la cererea noastră de dr. T. Mureșan și farm. N. Preda. Determinările, efectuate simultan și avînd ca scop stabilirea numărului de colonii care se găsesc într-un litru de aer al mediului încăperii, s-au făcut atît în oficină sau în laborator (în partea destinată executării diferitelor operații farmaceutice), cît și în încăperile separate, sub formă de boxă, pentru soluții sterile. Rezultatele obținute sînt:

1. Numărul coloniilor a fost cu cca. 40% mai redus în boxe decît în restul încăperilor controlate, chiar atunci cînd nu s-a luat nici o măsură specială pentru realizarea asepsiei;
2. Numărul coloniilor a descrescut cu cca. 10—15%, atunci cînd podeaua și mobilierul au fost spălate cu apă;
3. Numărul coloniilor se reduce masiv, cu cca. 80%, prin folosirea mercaseptului sub formă de aerosoli.

În cazul utilizării mercaseptului, determinarea s-a făcut după 20 de minute de la pulverizarea lui, deoarece imediat după această operație, datorită mișcării de aer produsă, numărul germenilor care se găsesc în aer crește brusc și el scade numai după ce dezinfectantul și-a exercitat acțiunea sa.

Nișele de sticlă așezate pe masa de lucru ar constitui, deci, o rezolvare destul de bună, ele putînd fi folosite chiar în interiorul boxei pentru soluții sterile.

Pînă la soluționarea generală a acestei probleme, pentru filtrarea soluțiilor se poate utiliza un dulap de sticlă (de tipul celor pentru in-

strumentar medical), ustensilele ca și substanțele mai des folosite urmînd a se păstra pe rafturi separate.

Dar și alte unități, care nu dispun nici de boxă nici de nișă, au putut să prepare soluții injectabile de calitate corespunzătoare, luînd anumite măsuri de precauție, ca: utilizarea filtrelor acoperite (folosind plăci sau clopote de sticlă), mărirea vitezei de filtrare și de înflaconare, precum și respectarea condițiilor elementare de asepsie, ca: igiena corporală a preparatorului, utilizarea unei ape distilate de calitate ireproșabilă etc.

Apa distilată ca vehicul pentru prepararea soluțiilor injectabile

Unul din cele mai importante și mai frecvent utilizate vehicule este apa distilată, cu care se prepară în farmaciile noastre peste 95% din totalul soluțiilor injectabile. Din această cauză, și dat fiind că de calitatea apei distilate depinde obținerea unor produse injectabile corespunzătoare, ne-am propus să ne ocupăm în mod special de acest vehicul.

Datorită pe de o parte ușurinței cu care este impurificată de microorganisme și substanțe pirogene, iar pe de altă parte, greutății de a fi obținută și utilizată totdeauna în stare proaspătă, apa distilată a provocat și mai provoacă încă serioase greutăți practicienilor noștri.

După cum se știe, obținerea unei ape distilate de calitate satisfăcătoare este determinată de o serie de condiții, legate de modul de preparare, colectarea și conservarea ei.

Astfel, în primul rînd trebuie avut grijă ca distilatorul să funcționeze într-o încăpere pe cît posibil separată și în perfectă curățenie, lipsită de praf sau emanații de gaze (în special gaze de combustie sau vapori de acid clorhidric, amoniac etc.) care pot ușor impurifica apa distilată.

Regulamentul de funcționare a farmaciilor noastre nu prevede norme speciale pentru funcționarea distilatorului; în U.R.S.S., însă, ele sînt în vigoare și credem că ar fi util ca asemenea norme să fie introduse și în unitățile farmaceutice de la noi din țară.

În privința calității distilatorului, semnalăm debitul mic al aparatului de proveniență indigenă, cu o capacitate de 25 l, cu funcționare continuă și nivel constant. Acest distilator nu poate fi golit de apa învechită și concentrată în săruri rămasă de la distilarea anterioară, fără a fi demontat. Lipsa unui robinet de golire a cazanului creează serioase dificultăți și în ceea ce privește distilarea în prezența permanganatului de potasiu (pentru obținerea apei distilate *pro injectione* în condițiile prevăzute de F.R.VII). De aceea propunem ca, la realizarea unui nou tip de distilator, să se țină seama, atît de necesitățile terenului, cît și de modificările impuse de practică.

Farmacia Spitalului antituberculos din Cluj a adus unele modificări actualului tip de distilator, înlocuind refrigerentul sferic cu un refrigerent descendent — special construit — și realizînd prin aceasta o triplare a debitului de apă distilată (fig. 1).

Totodată, pentru a obține o apă distilată corespunzătoare, este necesar ca și apa comună supusă distilării să îndeplinească condițiile unei cît mai bune ape potabile. Majoritatea unităților din regiunea Cluj dispun de o apă potabilă excelentă, ceea ce permite să se renunțe la ope-

rația bidistilării sau a tratării prealabile cu sulfat de aluminiu etc. (aceste operații fiind și greu de realizat cu distilatoarele existente).

Unele unități de circuit deschis, care prepară un volum mai redus de soluții injectabile, au utilizat mici aparate de sticlă, cu randament scăzut, putînd astfel să obțină apă distilată sau chiar bidistilată, în cantități suficiente pentru acoperirea necesarului lor. În acest sens, cităm inovația farm. V. Barany, de la Farmacia nr. 8 din Cluj, care a

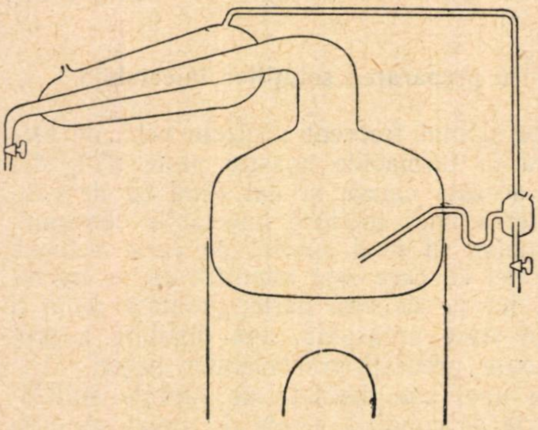


Fig. 1. —

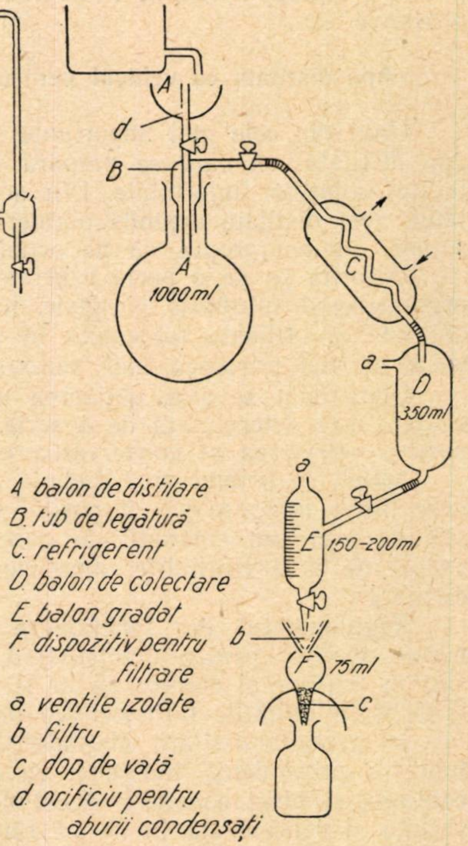


Fig. 2. —

construit și pus în funcțiune un mic aparat de bidistilat apă cu care se poate executa (în circuit închis, deci în condiții aseptice), majoritatea operațiilor necesare preparării soluției injectabile. Schița aparatului și principiul funcționării se pot urmări în figura 2.

Colectarea apei distilate trebuie efectuată de asemenea cu grijă, în recipiente de sticlă neutră, bine spălate cu apă distilată. În lipsa unor astfel de recipiente, se pot folosi și sticle tratate cu acid clorhidric și apoi clătite de mai multe ori cu apă distilată. Colectarea nu se face peste apa rămasă de la distilarea anterioară, iar din cauza multiplelor posibilități de impurificare în timpul acestei operații, unitățile noastre nu folosesc recipiente cu gura largă (borcane), cele mai multe din farmacii adoptînd metode de colectare a apei distilate în vase închise, cît mai ferit de contactul direct cu aerul atmosferic.

Conservarea apei distilate nu poate fi făcută pe un timp prea îndelungat, din cauza alterabilității sale. Se știe că o apă distilată nesterilizată nu poate fi considerată apirogenă decît dacă este în stare foarte proaspătă, adică distilată chiar în aceeași zi. Sterilizarea unei ape distilate vechi, deși poate distruge microorganismele, nu va putea însă elimina și substanțele pirogene. De aceea, în regiunea Cluj s-a generali-

zat obiceiul de a se prepara apa distilată pentru injecţii numai în cantităţi mici, atît cît reclamă consumul zilnic; cînd acest lucru nu este posibil, apa distilată se colectează în recipiente de capacitate potrivită, bine spălate cu apă distilată proaspătă, apirogenă, perfect etanşate şi imediat sterilizate, asemenea condiţii asigurîndu-i o conservare de cca. 1—2 săptămîni. În acest scop, cele mai potrivite recipiente sînt flacoanele-tip pentru conservarea sîngelui, de 300 şi 500 ml, care sînt neutre şi bine etanşate cu dop de cauciuc.

În ceea ce priveşte alte procedee preconizate pentru conservarea apei distilate, cum ar fi folosirea argintului sau nipaginului în diluţii mari, ele nu se practică în regiunea noastră, nefiind încă acceptate de Farmacopeea Romînă.

Controlul apei distilate se execută, în toate unităţile din regiunea Cluj, după metoda chimică prevăzută în F.R.VI. Pentru stabilirea aproximativă a conţinutului de acid carbonic din apa distilată, se fac şi determinări orientative ale pH-ului, cu ajutorul indicatorului universal, variaţiile anormale ale pH-ului putînd să ne indice unele defecte de preparare şi de conservare, precum şi prezenţa unei ape distilate vechi şi necorespunzătoare elaborării soluţiilor injectabile. În acest scop, se poate utiliza şi indicatorul roşu de metil, care are punctul de viraj cuprins între pH 4,2 şi 6,3, virînd de la roşu la galben. Controlul bacteriologic se efectuează în laboratoare de specialitate, prin sondaje periodice şi de fiecare dată cînd se schimbă condiţiile de preparare a apei distilate.

În concluzie, la prepararea soluţiilor injectabile se va utiliza numai apă distilată de cea mai bună calitate, lipsită de substanţe pirogene şi cît mai recent distilată sau sterilizată şi conservată un timp nu prea îndelungat. Propunem a se generaliza procedeul de conservare a apei distilate sterilizate în flacoane-tip pentru conservarea sîngelui şi, sub această formă, să fie livrate unităţilor care nu au distilator şi deci nu pot dispune de apă distilată proaspătă.

Dizolvarea substanţei medicamentoase

În funcţie de termostabilitatea sau termolabilitatea substanţei medicamentoase — şi deci de posibilităţile de sterilizare ulterioară — dizolvarea acesteia în vehicul se face în condiţii de asepsie normală (cînd produsul suportă sterilizarea la cald) şi în condiţii de asepsie riguroasă, în mediu închis (cînd produsul nu suportă sterilizarea la cald, nici chiar prin tyndalizare). Cînd vorbim de aceste două feluri de condiţii, noi nu le socotim ca diametral opuse, iar practicienii noştri cu o oarecare experienţă nu fac o deosebire prea mare între ele.

Astfel, regulile generale şi elementare de asepsie sînt respectate şi în cazul soluţiilor injectabile ce urmează a fi supuse sterilizării, pentru a împiedica o infectare masivă cu microorganisme generatoare de spori rezistenţi la temperaturi mai mici de 110^0 şi, mai ales, generatoare de substanţe pirogene, care nu sînt distruse la temperatura şi la durata de sterilizare obişnuită. O altă regulă generală respectată cu stricteţe este aceea de a nu pregăti decît soluţiile care urmează a fi sterilizate imediat sau cel mai tîrziu la 1—2 ore de la preparare. Efectuarea operaţiilor în etape şi amînarea din diferite motive a sterilizării constituie

o greşeală inadmisibilă, care ar permite dezvoltarea şi înmulţirea microorganismelor.

De asemenea, nu sînt neglijate nici regulile de igienă care privesc pe operator, cum ar fi spălatul şi dezinfectatul mîinilor, curăţenia halatului etc. În această direcţie, din iniţiativa Secţiunii sănătate a regiunii Cluj, s-au făcut o serie de determinări bacteriologice, din care cităm următorul exemplu: pe o amprentă digitală luată înainte de spălarea mîinilor s-au găsit 19 colonii, printre care o colonie de stafilococ hemolitic; după spălare cu săpun şi ştergerea mîinilor pe un prosop folosit de 3 zile, 13 colonii; iar după dezinfectarea mîinilor cu o soluţie de mercasept 1 : 40 000, după 5 minute s-a găsit numai o singură colonie.

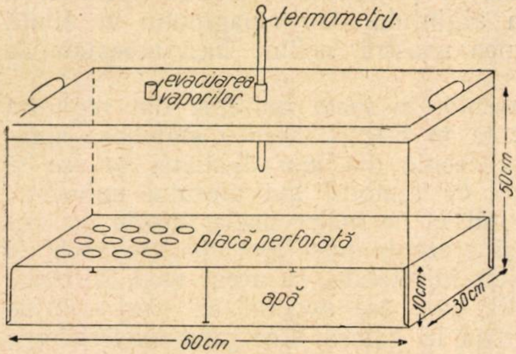


Fig. 3. —

În cazul pregătirii soluţiilor aseptice, care nu se mai sterilizează ulterior, precauţiile de preîntîmpinare a infectării sînt cu mult mai severe. Linguriţa, mojarul, recipientele, pîlnia, filtrul, vehiculul şi tot ce vine în contact cu substanţa medicamentoasă sînt în prealabil şi cît mai recent sterilizate, iar filtrarea se face în mediu închis, ferit de praf şi microorganisme.

Farmacia Spitalului antituberculos din Cluj, care prepară mari cantităţi de soluţii injectabile pe cale aseptică, cum sînt: PAS sodic sau PAS cu ACTH, a confecţionat în acest scop un sterilizator cu vapori fluenţi, pentru pîlnii, filtre şi recipiente. Sterilizatorul este din tablă de aramă şi are lungimea de 60 cm, înălţimea de 50 cm (respectiv 40 cm de la suportul perforat) şi lăţimea de 30 cm (fig. 3).

În acest sterilizator încap opt flacoane Erlenmeyer a 1 l, avînd fiecare cîte o pîlnie de 14 cm Ø şi filtrul respectiv. După sterilizarea cu vapori fluenţi, timp de 2 ore, a recipientelor şi pîlniilor cu filtrele respective şi răcirea convenabilă a sterilizatorului, se deschide capacul, se introduce pe filtrul pîlniilor substanţa prelevată şi cîntărită aseptic, precum şi apa distilată în prealabil sterilizată; se închide imediat capacul, iar dizolvarea şi filtrarea se face în mediul steril din interiorul sterilizatorului.

În ceea ce priveşte durata de conservare a soluţiilor preparate aseptic, de obiceiu ea nu depăşeşte 24 de ore, acest fel de soluţii fiind destinate a se consuma chiar în ziua preparării, sau cel mai tîrziu în ziua următoare.

O altă problemă legată de elaborarea tuturor soluţiilor injectabile o constituie şi faptul că aceste soluţii trebuie preparate la volum. Completarea pînă la volumul necesar nu se face, însă, decît cu o oarecare aproximaţie, deoarece — de obicei — nu se ţine seama nici de coeficientul de dilatare a vehiculului în funcţie de temperatură şi nici de capacitatea destul de aproximativă a recipientului. Din această cauză, concentraţia în principii active a soluţiilor injectabile astfel preparate nu poate fi considerată prea exactă. Măsurarea şi completarea în cilindri

gradați nu ar soluționa decît parțial acest inconvenient, creînd în schimb dezavantajul și mai mare al unor transvazări puțin recomandabile, mai ales pentru soluțiile preparate în condiții aseptice.

Pentru rezolvarea acestei probleme, noi propunem metoda — ușor realizabilă în practică — de a se proceda la completarea soluției prin cîntărire, utilizînd tabele de echivalență care să indice ce greutate trebuie să aibă produsul final pentru a corespunde exact volumului necesar. Unele farmacii din Cluj, ca Farmacia Clinicilor universitare și Farmacia Spitalului de boli contagioase, și-au întocmit astfel de tabele de echivalență pentru soluțiile injectabile pe care le prepară în mod obișnuit. Această inițiativă locală ar putea fi generalizată, punîndu-se la dispoziția practicienilor tabele de echivalență mai cuprinzătoare, întocmite în laboratoare de specialitate.

Tabel de echivalență *

Nr. crt.	Soluția injectabilă	Cantitatea de substanță utilizată (în g)	Cantitatea de apă distilată utilizată (în g)	Greutatea totală a produsului (în g)	Volumul soluției (în ml)
1	Antipirină 10 %	25	230	255	250
2	Benzoat de sodiu 10 %	25	236	261	250
3	Bromură de calciu 10 %	25	242	267	250
4	Bromură de sodiu 10 %	25	243	268	250
5	Citrat de sodiu 5 %	12,50	244,50	257	250
6	Citrat de sodiu 3,8 %	38	984	1 022	1 000
7	Clorură de sodiu 2 %	20	990	1 010	1 000
8	Clorură de sodiu 20 %	50	234	284	250
9	Iodură de sodiu 10 %	25	243	268	250
10	Novocaină 2 %	20	980	1 000	1 000
11	Novocaină 4 %	10	243	253	250
12	Novocaină 1 %	10	989	999	1 000
13	Novocaină 0,5 %	5	992	997	1 000
14	Piramidon 5 %	12,50	238	250,50	250
15	Soluție glucozată 5%	55	961	1 016	1 000
16	Soluție glucozată 20 %	220	854	1 074	1 000
17	Soluție glucozată 30 %	330	782	1 112	1 000
18	Soluție izotonică de clorură de sodiu 9 ‰	9	997	1 006	1 000
19	Sulfat de magneziu 12 %	120	940	1 060	1 000
20	Sulfat de magneziu 20 %	200	893	1 093	1 000
21	Sulfat de magneziu 25 %	250	865	1 115	1 000
22	Urotropină 10 %	25	231	256	250

* Întocmit de farm. P. Lăzărescu.

Notă: cifrele din coloanele 4 și 5 sînt rotunjite la unitate.

Izotonizarea soluțiilor injectabile se execută numai la cerere, aplicîndu-se formula de izotonizare din Farmacopeea Romînă. Majoritatea soluțiilor injectabile preparate în farmacii fiind de obicei izotonice sau hipertonice, această operație este destul de rar practicată; unele farmacii de spital obișnuiesc, totuși, să izotonizeze soluția de novocaină.

Adăugarea de stabilizanți și conservanți, ca bisulfitul de sodiu și acidul benzoic a fost abandonată de aproape toate unitățile, atît din

cauza calităţii uneori necorespunzătoare a acestor adjuvanţi, cît şi pentru că, în condiţiile de conservare pe o perioadă scurtă de timp, adăugarea acestor substanţe nu este indispensabilă.

Se utilizează însă, pe o scară destul de largă, stabilizarea unor soluţii care s-ar putea descompune parţial la sterilizare (în special glucoza şi novocaina), prin ajustarea pH-ului. Aceasta se realizează prin adăugarea a 2—5 ml de acid clorhidric n/10 la litru de soluţie injectabilă.

Filtrarea soluţiilor injectabile

Datorită unor cauze expuse mai înainte, farmaciile de circuit închis şi-au mărit apreciabil volumul de muncă destinat preparării soluţiilor injectabile, fără a avea însă posibilitatea de a-şi mări şi numărul de cadre.

În procesul tehnologic de preparare a soluţiilor injectabile, faza filtrării răpeşte cel mai mult timp. În consecinţă, s-a căutat a se îmbunătăţi şi accelera această operaţie, utilizînd pîlnii dispuse în etaje, ceea ce a permis eliminarea pierderii de timp datorită refiltrărilor. De asemenea, s-a urmărit să se realizeze o viteză mărită de filtrare, efectuînd simultan această operaţie prin mai multe pîlnii. Sistemele preconizate, deşi ameliorează timpul de filtrare, prezintă dezavantajul că măresc considerabil suprafaţa de contact a soluţiei cu mediul înconjurător. De aceea, ele au fost înlocuite prin procedeul de filtrare rapidă la presiune scăzută, cu ajutorul trompei de vid sau prin filtrarea la presiune normală (hidrostatică) în mediu închis.

Pentru filtrarea în vid se întrebuinţează diferite materiale, ca: pîlnia obişnuită de sticlă prevăzută cu cartuş filtrant din vată, tifon sau mătase naturală: pîlnia Büchner cu hîrtie de filtru Schleiher de diferite porozităţi (indicate prin bandă neagră, bandă albă şi bandă albastră; aceasta din urmă, avînd cea mai fină porozitate este şi cea mai utilizată); pîlnie Jena cu placă filtrantă de diferite porozităţi (G_2 cu porozitate mare, G_3, mijlocie şi G_4, fină, ultimele două fiind cele mai folosite); în sfîrşit, filtrele Seitz, pentru care s-au planificat plăci din seriile E.K. şi E.K.S

În locul plăcilor de asbest Seitz, care lipsesc deocamdată, se pot folosi, la acest filtru, două-trei rondele de hîrtie de filtru Schleiher. Farmacia clinicilor din Cluj filtrează soluţia de glucoză printr-un filtru Seitz de 14 cm Ø, utilizînd în locul plăcii de asbest o rondelă din pînză deasă de mătase naturală, peste care aplică două-trei rondele de hîrtie de filtru, obţinîndu-se astfel o filtrare bună, cu o viteză sporită.

Sistemul de filtrare cu ajutorul vidului prezintă marele avantaj de a mări considerabil viteza, realizînd totodată o filtrare mai exigentă, datorită posibilităţii de a fi utilizate cartuşe filtrante mult mai compacte sau materiale filtrante de mică porozitate (dintre care unele reţin chiar microorganisme, cum ar fi Jena G_4 sau G_5 şi plăcile filtrante Seitz din seria E.K.S.). De asemenea, scurtînd timpul de contact al soluţiei cu aerul înconjurător, filtrarea în vid micşorează posibilitatea de infectare exogenă. De aceea, noi apreciem că filtrarea în vid este preferabilă filtrării sub presiune normală (hidrostatică) şi recomandăm să

fie adoptată de toate unitățile care prepară cantități mai mari de soluții injectabile și au instalații de apă curentă.

Filtrarea sub presiune normală se practică pe o scară destul de largă în cuprinsul regiunii Cluj, multe unități neavînd încă instalațiile necesare filtrării în vid; altele, în special din provincie, nu au apă curentă, iar cele mai multe unități din circuitul deschis prepară cantități mici, care nu necesită instalații speciale, cu randament mare. Astfel de filtrări se execută, pe cît posibil, în mediu închis, ferit de praf și microorganisme. Unitățile care prepară soluții injectabile în serie folosesc mai mult sistemul de filtrare în coloane sau etaje, realizat prin pîlnii suprapuse, prevăzute de obicei cu filtru de vată pentru etajele superioare și cu hîrtie de filtru sau mătase pentru etajul de jos, care trebuie să asigure exigența filtrării.

Preocuparea cadrelor noastre pentru ameliorarea sistemelor de filtrare și eliminarea diverselor greutăți a avut drept consecință realizarea unor inovații, raționalizări, adaptări sau perfecționări menite a spori randamentul de filtrare și a îmbunătăți calitatea soluției injectabile preparate în farmacii. Prezentăm cîteva din aceste realizări.

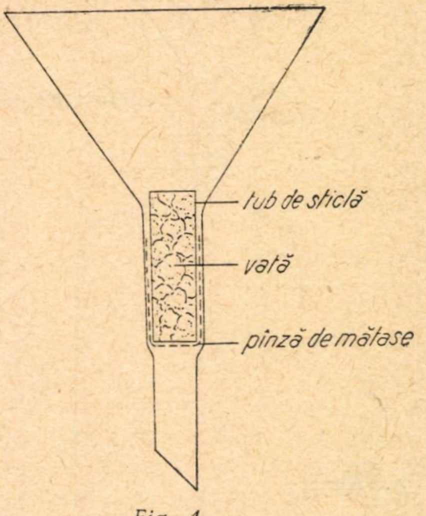


Fig. 4. –

Astfel, la Farmacia clinicilor din Cluj, unde se prepară zilnic cantități mari de soluții injectabile, laborantul-șef Șt. Farkaș a adus o serie de îmbunătățiri sistemului de filtrare în vid, înlocuind unele accesorii care nu se puteau procura sau perfecționînd pe cele existente; din acestea cităm:

Pîlnia filtrantă pentru vid, constituită dintr-o pîlnie de sticlă a cărei tijă este mai îngustă la partea inferioară, unde se fixează cartușul filtrant. Acesta este format dintr-un tub de sticlă, deschis la ambele capete, umplut cu vată și avînd capătul inferior învelit în pînză deasă de mătase naturală împăturită în două sau în patru. Cartușul filtrant se fixează bine în tija pîlniei, iar soluția se filtrează prin coloana de vată din tub, exigența filtrării fiind asigurată de pînza de mătase naturală care reține toate scamele. Cu un asemenea dispozitiv se obține o bună filtrare și o viteză sporită (fig. nr. 4).

Vasul pentru vid de mare capacitate înlocuiește flacoanele Kitasato de mare capacitate, care nu se pot procura. Acest vas s-a realizat prin modificarea sticlelor de 5—10 l cu scurgere laterală, în scopul de a fi folosite drept vase colectoare ale cantităților mari de soluții injectabile filtrate în vid. Scurgerea laterală fiind prevăzută cu robinet de golire, umplerea sticlelor medicinale se poate executa direct și aseptic, fără transvazare (fig. 5).

Sistemul de filtrare inversă în vid este utilizat tot la Farmacia clinicilor din Cluj, această operație efectuîndu-se direct în sticlele medicinale respective.

In acest scop, se folosește un dop de cauciuc de la un flacon de plasmă sau sînge conservat, străbătut de două mici tuburi de sticlă, dintre care unul este pus în legătură cu conducta de vid, iar al doilea, cu un filtru Jena cu placă poroasă G_3, aflat în imersie într-un vas în care se găsește soluția de filtrat. Prin aplicarea dopului de cauciuc pe gîtul sticlei medicinale, se realizează un vid care determină lichidul să străbată placa poroasă a filtrului, colectîndu-se direct în sticlă. Cînd recipientul s-a umplut, prin îndepărtarea dopului de cauciuc, filtrarea încetează (fig. 6 și 7).

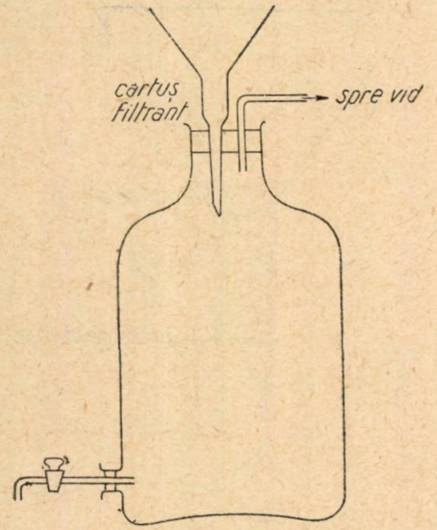


Fig. 5. —

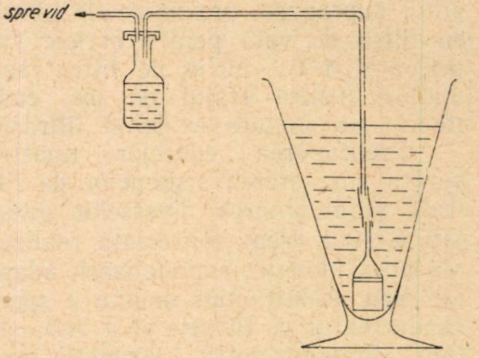


Fig. 6. —

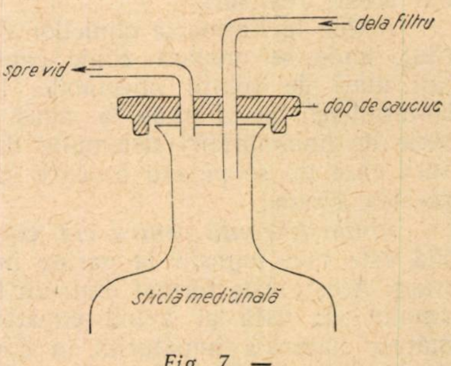


Fig. 7. —

La Farmacia Spitalului de boli contagioase din Cluj s-a introdus o inovație care a îmbunătățit sistemul de filtrare sub presiune scăzută, prin mărirea siguranței filtrării, micșorarea consumului de apă și împiedicarea automată a pierderilor de vid, produse de variațiile de presiune ale conductei de apă. Inovația constă din înlocuirea tubului simplu de aspirație de la vasul de siguranță al trompei de vid cu un tub metalic prevăzut cu o supapă, care permite numai aspirația și care se închide automat și etanș în momentul producerii refulului, împiedicînd pătrunderea apei sau a aerului în vasul de siguranță și menținînd vidul existent și deci și viteza de filtrare. Chiar dacă trompa de apă este complet închisă, cu vidul existent în vasul de siguranță și în cel de filtrare se poate asigura viteza de filtrare pe o perioadă apreciabilă, funcționarea neîntreruptă a trompei nemaifiind necesară pe toată durata filtrării. Schița întregului dispozitiv și a tubului cu supapă este prezentată în figurile 8 și 9.

Dispozitivul este prevăzut cu filtre Jena cu placă poroasă, însă se pot folosi și pîlnii obișnuite cu filtru de vată, precum și pîlniile Büchner

cu hîrtie de filtru sau filtrele Seitz. Inconvenientul alimentării permanente cu soluţie a pîlniilor Jena G de capacitate mică a fost eliminat prin alimentarea automată a acestor pîlnii, realizată cu ajutorul flaconului răsturnat.

Şi la sistemul de filtrare sub presiune normală s-au introdus inovaţii şi perfecţionări. Astfel, la Spitalul unificat din Turda, unde se prepară anual cca. 1 700 l soluţii injectabile, farmacistul-şef M. Borcinschi a realizat un aparat de filtrare în mediu închis, fără a folosi vidul. Aparatul este construit pe principiul filtrării prin trei etaje, compunîndu-se din trei vase-pîlnie confecţionate din sticlă cu o capacitate de 3 l, fiecare din ele avînd forma unor cristalizoare, cu diametrul de 20 cm şi înălţimea de 10 cm. Fundul vasului are o uşoară înclinare spre mijloc, pentru a asigura scurgerea lichidului. Această uşoară înclinare se accentuează la mijloc, unde ia forma unei pîlnii (care face parte integrantă din vas) cu un diametru de 6 cm. Vasele se montează prin suprapunere, folosind un sistem care le asigură stabilitatea, iar vasul superior se acoperă cu un capac de sticlă. Filtrarea se face prin vată şi mătase, iar filtratul se colectează într-un balon cu o capacitate de 3 l, prevăzut la partea inferioară cu robinet de golire. Aparatul este susţinut printr-un dispozitiv confecţionat din lemn tare şi placaj. Balonul colector se aşează într-un orificiu practicat în placa de susţinere, care este mobilă şi poate fi plasată la înălţimea convenabilă. Acest sistem de filtrare, prezentat în fig. 10, rezolvă convenabil filtrarea cantităţilor mari de soluţii injectabile în unităţile care nu posedă condiţiile necesare efectuării acestei operaţii în vid.

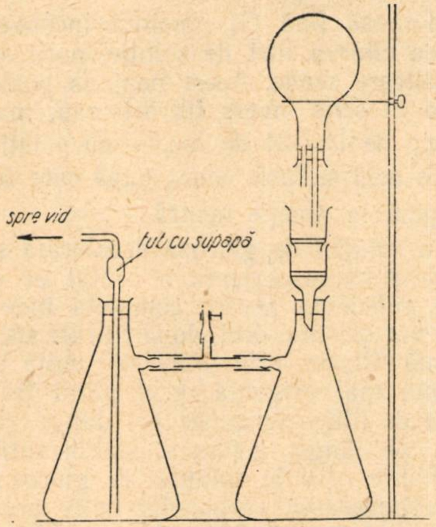


Fig. 8. —

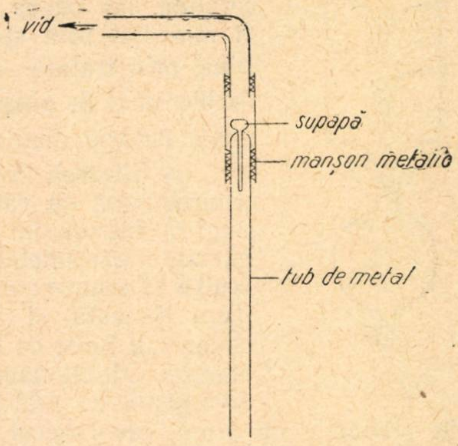


Fig. 9. —

Amintim şi aparatul de filtrare sub presiune normală realizat de colectivul Spitalului de copii din Cluj, care utilizează tot sistemul în coloană, dispus însă în cinci etaje, şi anume: vasul rezervor cu soluţia de filtrat este plasat la etajul superior, urmat de două etaje de filtrare, un etaj de colectare şi unul de măsurare (schiţa şi descrierea acestui aparat au fost publicate în revista „Farmacia" nr. 4/1954, p. 52).

În general, practica filtrării în vid sau fără vid scoţînd la iveală

o serie de greutăţi şi lipsuri, considerăm util să le semnalăm şi, totodată, să facem şi unele recomandări.

Astfel, prezenţa în filtrat a unor fire sau scame provenite din vată poate fi evitată prin învelirea dopului de vată în pînză deasă de mătase naturală sau de nylon, după care acesta este bine spălat cu apă distilată. Bineînţeles, pînza de nylon nu este indicată dacă filtrarea se face la cald sau în cazul filtrării soluţiilor preparate aseptic, unde filtrul necesită o sterilizare prealabilă.

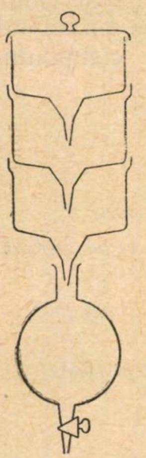


Fig. 10. —

Filtrele cu placă poroasă fină G_4 prezintă inconvenientul că, după filtrarea cîtorva litri de soluţie, porii se înfundă, iar viteza de filtrare scade. Acest neajuns poate fi remediat prin spălare în sens invers filtrării sau, mai bine, prin tratare — timp de 12—24 de ore — cu soluţie de bicromat de potasiu în acid sulfuric conc., după care se spală cu apă distilată pînă la reacţie neutră.

La filtrarea în vid a soluţiei de glucoză decolorată şi depirogenată cu cărbune activ, experienţa a arătat că o singură filtrare nu este suficientă pentru completa îndepărtare a cărbunelui. Se vor efectua, deci, două filtrări succesive şi anume: o primă filtrare, prin pîlnie obişnuită şi filtru de vată, şi a doua mai exigentă, prin pîlnii Büchner sau Seitz cu hîrtie de filtru Schleiher (cu dungă albastră). Menţionăm că, pe lîngă acţiunea stabilizantă, adăugarea de acid clorhidric n/10 la soluţiile de glucoză, în proporţie de 5 ml, favorizează şi aglomerarea cărbunelui activ prea fin pulverizat, împiedicîndu-l a străbate hîrtia de filtru.

Nu considerăm indicat ca la filtrarea cu cărbune activ să se folosească filtrele Jena cu placă poroasă, deoarece acestea s-ar înfunda în scurt timp şi ar deveni inutilizabile. De asemenea, nu recomandăm utilizarea cărbunelui în cazul soluţiilor care conţin substanţe active în cantităţi relativ mici, deoarece — datorită adsorbţiei — riscăm a avea mari pierderi de principii active.

În încheierea acestui capitol, trebuie să arătăm că preocuparea cadrelor noastre pentru rezolvarea problemelor filtrării s-a concretizat în realizări utile care, însă, nu au putut fi încă generalizate, datorită lipsei unor accesorii strict necesare, ca: pîlnii Büchner, flacoane Kitasato, plăci filtrante Seitz, pîlnii Jena de 10—15 cm Ø şi porozitate convenabilă (G_3 şi G_4) etc. Rezolvarea de către unităţi a problemelor filtrării, cu mijloacele de care s-a putut dispune, a dus la o oarecare diversitate a sistemelor de filtrare utilizate.

Noi credem că este necesar ca forurile conducătoare să ia măsuri pentru o mai bună aprovizionare cu materialele necesare şi, totodată, să studieze diferitele sisteme de filtrare, să le adopte pe cele mai bune şi să se producă în serie dispozitive complete de filtrare, de mică şi de mare capacitate, atît pentru vid, cît şi pentru presiune normală, cu care să poată fi dotate farmaciile noastre [1].

---

[1] Redacţia informează pe cititorii revistei că vor putea urmări în numărul viitor continuarea acestei lucrări, în cadrul căreia farmaciştii din Cluj vor prezenta capitolele: substanţe medicamentoase; recipiente; sisteme de închidere; sterilizare.

АСПЕКТЫ ИЗ ОПЫТА АПТЕК КЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ В ПРИГОТОВЛЕНИИ ВПРЫСКИВАЕМЫХ РАСТВОРОВ

А. Санто, В. Крецу, В. Константинеску

ASPECTS DE L'EXPÉRIENCE DES PHARMACIES DE LA RÉGION DE CLUJ DANS LE DOMAINE DE LA PRÉPARATION DES SOLUTIONS INJECTABLES

Al. Szantó, V. Crețu, V. Constantinesco

ASPECTS OF THE EXPERIENCE OF CHEMISTS' SHOPS IN THE REGION OF CLUJ. REGARDING THE PREPARATION OF INJECTABLE SOLUTIONS

Al. Szantö, V. Crețu, V. Constantinescu

AUS DER ERFAHRUNG DER APOTHEKEN IM GEBIETE CLUJ IN DER ZUBEREITUNG VON INJEKTIONSLÖSUNGEN

Al. Szantö, V. Crețu, V. Constantinescu

Din activitatea unui cabinet pentru analiza medicamentului

Farm. D. Nicolau, Constanța

Înființat în prima jumătate a anului 1954 în cadrul Spitalului unificat de adulți, Cabinetul pentru analiza medicamentului din Constanța și-a început activitatea modest, într-un spațiu restrîns, cu un număr minim de aparate și reactivi și un mobilier improvizat, acestea fiind puse la dispoziție de direcția spitalului.

La toate aceste greutăți de început s-a adăugat și lipsa de date și îndrumări tehnice și organizatorice din partea forului de conducere ca și lipsa unui regulament de funcționare.

Datorită însă noțiunilor de bază și experienței dobîndite de conducătorul unității la cursul de specializare din cadrul I.P.S.M.F., București, dublate de spiritul de inițiativă al colectivului și cu sprijinul farmacistei șefe de regiune, s-a trecut la o acțiune susținută de reorganizare a cabinetului pentru a-i realiza profilul corespunzător multiplelor sarcini care îi reveneau.

Astfel, s-a obținut prin mijloace locale lărgirea spațiului existent, s-a efectuat instalația de gaz și parte din instalația electrică; de asemenea, s-a completat mobilierul și s-au achiziționat diferite aparate fie prin Direcția generală farmaceutică (balanță analitică semiautomată-Meopta), fie de la alte unități mai bine utilate (etuvă termoreglabilă-Heraeus, balanță semianalitică etc.).

Cu timpul, dezvoltarea activității cabinetului a ridicat problema introducerii de noi metode raționale și de modificări la condițiile inițiale de lucru.

Această necesitate, născută din însăşi activitatea de fiecare zi, ne-a determinat să ne gîndim la confecţionarea, cu mijloace proprii, a unor aparate strict uzuale: aparat de sticlă pentru determinarea punctului de topire, un altul pentru dozarea camforului din spirtul camforat (după modelul şi metoda Facultăţii de farmacie din Cluj).

În acelaşi timp, pentru a suplini lipsa şi a altor aparate, s-au imaginat anumite sisteme practice prin modificarea pieselor existente în cabinet:

— o baie de apă care poate fi folosită concomitent şi ca baie de nisip;

— un dispozitiv adaptabil la becurile Teclu, pentru transformarea lor în becuri suflătoare;

— un sistem de umplere semi-automată a biuretelor folosite la titrări;

— un stativ care permite utilizarea concomitentă a mai multor pîlnii de filtrare;

— adaptarea unei pere de cauciuc la tubul de sticlă al pisetei, pentru înlăturarea suflatului cu gura.

Deşi cabinetul este încadrat cu un singur farmacist şi un laborant, iar organizarea lui a necesitat o muncă grea şi îndelungată, totuşi, în activitatea depusă s-au înregistrat o serie de realizări:

Astfel, în lipsa unui laborator regional, cabinetului i-a revenit sarcina de a reorganiza şi de a îndruma mesele de analiză de la farmaciile de circuit deschis şi închis, pe care a reuşit să le utileze cu un minim necesar de reactivi şi veselă.

În acelaşi scop, în cadrul cabinetului s-au ţinut instructaje însoţite de lucrări practice, cu o parte din responsabilii meselor de analiză, care, datorită cunoştinţelor însuşite, au început să depună o activitate tot mai competentă (mai ales la Farmacia spitalelor unificate de adulţi şi de copii şi la Farmacia Spitalului de tuberculoză din Constanţa).

Trebuie să arătăm însă că din cauza lipsei de sprijin din partea conducerii Oficiului farmaceutic regional „Centrofarm“ Constanţa, pentru repartizarea de reactivi şi sticlărie, nu s-au putut organiza mese de analiză la toate farmaciile din regiune.

Încă de la începutul funcţionării, cabinetul a primit spre analiză de la toate unităţile din oraş şi regiune substanţe simple şi forme farmaceutice complexe, la controlul cărora s-a urmărit în mod special puritatea lor, precum şi exactitatea diviziunilor executate în farmacie.

Dată fiind clima umedă, specifică litoralului, care are drept urmare umectarea şi alterarea unor medicamente (extracte uscate, peptonă etc.), cabinetul a iniţiat introducerea în farmacii a exsicatoarelor pentru păstrarea în bune condiţii a acestor medicamente; tot pentru executarea în condiţii tehnice cît mai corespunzătoare a formelor farmaceutice, s-au introdus în unităţi aparate de bidistilat apa.

Din analiza probelor prelevate, reieşind că procentul cel mai mare de erori îl constituie diviziunea prafurilor, ne-am propus să realizăm un aparat practic şi uşor de mînuit, pentru uzul farmaciilor, care să permită o divizare rapidă, igienică şi corectă în acelaşi timp.

Încercările noastre ne-au condus la confecţionarea a două modele diferite, care fiind experimentate, au dat rezultatele dorite.

Ca urmare a activităţii depuse de Cabinetul pentru analiza medi-

camentului din Constanţa, se poate constata o îmbunătăţire reală a formelor farmaceutice preparate în unităţile noastre. Proporţia de 15% de probe necorespunzătoare, constatată în primul an de activitate, a scăzut simţitor şi este în continuă descreştere, medicamentul eliberat din farmacie conferind garanţia unei calităţi verificate.

ИЗ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КАБИНЕТА ДЛЯ АНАЛИЗА МЕДИКАМЕНТОВ

Д. Николау

DE L'ACTIVITÉ D'UN CABINET POUR L'ANALYSE DU MÉDICAMENT

D. Nicolau

FROM THE ACTIVITY OF A LABORATORY FOR DRUG ANALYSIS

D. Nicolau

ÜBER DIE TÄTIGKEIT EINER UNTERSUCHUNGSSTELLE FÜR ARZNEIMITTEL

D. Nicolau

Scurtă incursiune în istoria farmaciei din secolul al XVII-lea

Farm. T. Pap, Timișoara

Secolul XVII marchează începutul unei ere noi în evoluția științelor, ca rezultat al manifestării noilor idei apărute în concepția științifică a timpului. Începînd cu secolul XVII, care reprezintă hotarul dintre știința medievală și cea modernă, modul de a gîndi și de a privi lumea, ca și interpretarea fenomenelor naturii, se modifică fundamental. Ridicîndu-se împotriva formalismului scolastic al științei medievale, știința nouă se bazează pe cercetarea obiectivă, izvorîtă din metoda inductivă a științelor naturale, care începe să fie sistematic aplicată.

Secolul XVII a deschis și calea realizărilor științifice pe tărîm medical, deși începuturile în această privință au fost foarte anevoioase. Desigur, între vechile concepții, înrădăcinate de secole și privite ca niște axiome, și cele noi, abia formulate și incomplet documentate, exista o prăpastie peste care cu greu se putea stabili o punte de legătură. Față de autoritatea unui Galenus sau Avicenna, vehemența cu care Paracelsus a atacat dogmatismul acestor personalități, considerate infailibile, apărea ca un sacrilegiu în fața opiniei publice, ceea ce a condus la nenumărate discuții, reușind chiar să împartă pe oamenii de știință în două tabere dușmănoase. Meritul lui Paracelsus constă în introducerea și utilizarea mai largă în terapeutică a substanțelor chimice, precum și în sezisarea faptului că drogurile nu acționează în măsură egală cu toată masa lor, ele conținînd două grupe de substanțe de natură diferită : unele terapeutic active, iar celelalte indiferente. Astfel, se ajunge la ideea principiului activ, care îl conduce — pe el și pe urmașii săi — la prepararea extractelor din diverse droguri. Aceste extracte trebuiau să conțină principiul activ *(spiritus, arcanum, quinta essentia, magisterium etc.)* debarasat de substanțele-balast. Este ușor de înțeles că la început au fost comise multe greșeli și confuzii, atît teoretice, cît și practice, dar principiul s-a dovedit valabil și el a îmbogățit oficinele cu noi forme farmaceutice.

Chimia, născută din alchimie, s-a dezvoltat repede, eliberîndu-se treptat de nenumăratele prejudecăți și de legătura ei cu științele oculte (magia, astrologia etc.). In practica farmaceutică s-au introdus, alături de diferite forme medicamentoase, noi substanțe chimice și droguri, necunoscute pînă atunci, aduse de peste oceane.

Astfel, în această perioadă J. B. van Helmont (1578—1644) cunoaște hidrogenul și bioxidul de carbon, ca și însușirile lor, Robert

Boyle (1627—1691) este întemeietorul analizei chimice și al teoriei elementelor, Kunkel descoperă fosforul etc.

Direct legată de acest progres se află și ridicarea nivelului științific al corpului farmaceutic, care începe să activeze în domeniul științelor naturale și fizico-chimice.

Dintr-o anexă a medicinei, farmacia devine în această epocă o profesiune de sine stătătoare, încadrîndu-se totuși în științele medicale, dar ca o specialitate distinctă. Separarea definitivă a profesiunii de medic de cea de farmacist se produce la începutul secolului XVII.

Astfel, farmacistul cu diplomă specială, eliberată de Facultățile de medicină, se deosebește clar, atît de medic, cît și de toți aceia care, fără să posede vreo calificare, se ocupau prin tîrguri și orașe cu procurarea și vînzarea diferitelor droguri sau chiar a unor medicamente galenice. Pe lîngă acești farmaciști semiclandestini, droghiști, herboriști, călugări etc., mai exista o lume întreagă de vraci și ocultiști, bărbieri și subchirurgi, care — pe lîngă îndeletnicirea lor de bază — se mai ocupau și cu comerțul de medicamente preparate chiar de ei. In multe țări au fost luate repetate măsuri pentru abolirea medicinei și farmaciei clandestine, dar fără prea mult succes, mai ales pentru că exista multă confuzie în ce privește calificarea diferitelor grade de personal sanitar. Incepînd, însă, cu secolul XVII, cel puțin în statele mai evoluate, singura persoană calificată, autorizată să conducă o unitate farmaceutică, este numai aceea care a trecut examenul de diplomă în fața facultății. In Franța, examenul se dădea în fața profesorilor Facultății de medicină, printre care se găsea și un profesor de farmacie (1685).

Organizarea și funcționarea farmaciilor de diferite categorii a fost legiferată în Imperiul habsburgic sub împăratul Rudolf II (1602). Astfel, în afară de Farmacia Curții și farmaciile diverselor municipalități (conduse de farmaciști salariați), în orașe mai existau și farmacii în proprietate particulară, iar altele, în cadrul mănăstirilor. In Franța, regele Henric IV a creat spitale și farmacii de campanie, sub conducerea medicilor și farmaciștilor militari. In statele germane, în Elveția și în Țările de jos, ca și în țările mediteraniene, primele farmacii moderne au fost create de municipalități și de Curțile domnitoare. Cu timpul, în urma dezvoltării capitalismului, cea mai mare parte a acestora a trecut în proprietatea particulară. Numărul farmaciilor publice crește considerabil în acest secol, astfel încît nici un oraș civilizat mai important din Europa nu mai rămîne fără farmacie.

In țara noastră, orașele ardelene (care au avut posibilitatea de a menține legături culturale cu străinătatea) și-au organizat farmaciile după modelul apusean.

Prima farmacie din Ardeal apare cam în același timp cu cele din occident: în 1494 se înființează la Sibiu farmacia cunoscută mai tîrziu sub emblema „Vulturul Negru". Această farmacie a funcționat în regia primăriei orașului, asemănător mojorității farmaciilor ardelene din secolele XVI și XVII. In ordinea vechimii, a doua farmacie înființată în Ardeal, este la Bistrița (1516), apoi la Brașov (1520), citînd în continuare farmacia doctorului Paulus din Făgăraș (1546), farmacia Sf. Gheorghe din Cluj (1573), farmacia „Urs" din Sibiu (1602), farmacia Curții princiare de la Alba Iulia (1626) și farmacia „Urs" din Brașov (1690). Tot aici trebuie amintite și farmaciile înființate în orașele din

părţile Crişanei (această regiune, denumită „Partium“, aparţinea pe atunci Principatului Ardealului) şi anume cea din Satu Mare (1533) şi farmacia „Crucea de Aur“ din Oradea (1670).

În Bucureşti, prima farmacie a fost probabil la Spitalul „Colţea“, înfiinţat în anul 1695.

În oraşele săseşti, aceste farmacii au fost organizate, desigur, după modelul celor din ţările germane, cu care se aflau în legături economice şi culturale. În 1524, farmacia orăşenească din Sibiu era condusă de farmacistul Georg Weselin, originar din Württemberg, iar în 1520 cea din Braşov de farmacistul Jeremias, ajutat de doi droghişti *(aromatarius)*, Gabriel şi Valentinus.

În oraşele ungureşti, însă, farmaciile s-au organizat după model italian, primii farmacişti fiind de origine italiană. Astfel, farmacia de la Curtea principelui Gabriel Bethlen din Alba Iulia era condusă în 1626 de farmacistul Cesare.

Farmaciştii curţilor domnitoare purtau titlul de *pharmacopoeus aulicus* sau „Hofapotheker“.

Nu avem date precise despre pregătirea farmaciştilor ardeleni, dar se ştie că, mai tîrziu, majoritatea acestora erau calificaţi în oficine şi examinaţi tot acolo, întrucît facultăţi de medicină existau numai în ţările apusene.

Prima facultate de medicină mai apropiată de ţara noastră a fost înfiinţată în Ungaria în oraşul Nagy-Szombat, unde începînd din 1771, au fost calificaţi şi farmacişti.

Din legislaţia farmaceutică a acestui secol se remarcă Statutul farmaciilor — apărut în 1644, sub domnia împăratului Ferdinand III — în care se codifică regulamentele de pînă atunci. Statutul se ocupă cu organizarea şi funcţionarea tuturor tipurilor de farmacii, limitînd în acelaşi timp la zece numărul farmaciilor publice din Viena. În ce priveşte conducerea farmaciilor, aceasta este condiţionată de o calificare profesională temeinică, recunoscută pe baza unui examen dat faţă de o comisie formată din decanul Facultăţii de medicină — ca preşedinte — şi doi membri, de obicei farmacişti practicieni. Examenul consta dintr-o probă orală şi alta practică. Candidaţii reuşiţi depuneau în faţa decanului un jurămînt asemănător celui hippocratic, obligîndu-se totodată să se supună pe viitor facultăţii, în toate problemele tehnice, să urmeze cu stricteţe legile artei, executînd cu corectitudine prescripţiile magistrale, iar cele galenice să le efectueze conform dispensatoriilor în vigoare. Noul farmacist se mai obliga să respecte tariful oficial şi să nu elibereze substanţe toxice decît pe bază de prescripţii medicale. Diploma obţinută trebuia prezentată pentru înregistrare şi luare în evidenţă la primăria oraşului.

Acelaşi statut reglementează şi organizarea internă a oficinelor. Astfel, conducătorul unităţii, farmacistul calificat *(pharmacopoeus = artis pharmaceuticae magister)* urma să fie secondat în activitatea lui de personal auxiliar compus din elevi şi ajutori, fiind direct răspunzător de munca acestora. Farmacistul conducător putea fi proprietarul farmaciei *(patronus)* sau administrator salariat *(provisor)*. Ajutorii şi elevii primeau întreţinere completă. Ca elevi se primeau tineri cu o suficientă pregătire şcolară, care trebuiau să aibă la bază cunoaşterea satisfăcătoare a limbii latine. După un stagiu de 4 ani, calificarea era dată

de conducătorul farmaciei, concretizîndu-se în eliberarea unui certificat (*testimonium-tirocinium*) prin care elevii reuşiţi deveneau ajutori.

Întreg personalul farmaceutic, împreună cu corpul medical, era subordonat medicului-şef, pe cînd chirurgii şi bărbierii erau organizaţi separat în bresle (statutul breslei chirurgilor şi bărbierilor din Cluj a fost aprobat de principele Sigismund Báthory în 1584).

Acelaşi statut apărut în 1644 reglementează şi delimitează riguros profesiunea de medic şi cea de farmacist. În acest sens, se precizează că medicii nu puteau deţine farmacii, iar farmaciştii nu puteau practica medicina. Numai în mod excepţional se permitea unor medici, posesori de formule secrete, să administreze pacienţilor lor aceste medicamente, punerea lor în vînzare fiind însă interzisă. Farmacistul conducător era responsabil de buna aprovizionare a farmaciei, de calitatea medicamentelor şi de asigurarea conservării lor, medicamentele alterate trebuind să fie înlocuite cu altele proaspete. În cazul operaţiilor farmaceutice mai pretenţioase (distilare etc.), el trebuia să fie prezent şi să controleze cu regularitate mersul lucrărilor, spre deosebire de perioada mai îndepărtată cînd, neexistînd farmacişti cu calificări superioare, asemenea operaţii se executau sub controlul corpului medical.

Farmacistul era obligat, de asemenea, de a verifica ordonanţele medicale şi de a sezisa imediat erorile observate. Reţetele scrise de alte persoane decît de medicii autorizaţi cunoscuţi trebuiau refuzate şi denunţate. Chirurgii şi bărbierii, ca şi alte persoane necalificate, nu aveau dreptul de a prescrie reţete, iar medicamentele nu se puteau prepara decît în oficine. În cadrul magazinelor de coloniale (primele forme ale drogheriilor de mai tîrziu), era permisă doar vînzarea drogurilor simple, neamestecate şi a ierburilor aromate. Regulamentul mai prevedea ca farmaciştii să fie prezenţi la slujbele religioase, în special în ziua Sf. Cosma şi Damian (patronii medicinei), iar cu ocazia procesiunilor religioase, să însoţească corpul medical condus de rectorul universităţii. Caracteristic epocii de lupte religioase era şi faptul că numai acele persoane de confesiune catolică, puteau fi primite în corpul farmaceutic.

Acest statut, extins succesiv, devenise obligatoriu în toate ţările imperiului, fiind introdus în anul 1671, cu oarecare modificări, de împăratul Leopold I în oraşul Praga şi alte oraşe din Boemia.

Progresele obţinute pe acest tărîm ştiinţific impuneau şi o literatură nouă. Vechile dispensatorii medievale nemaifiind corespunzătoare, apare în toate ţările un mare număr de manuale. Cele mai de seamă farmacopee sînt scrise de următorii autori: Libavius (1606), Jean de Renou (1615), Minderer (1621), Mynsycht (1631), Potérie (1622), Johann Helfrich Jüngken (*Pharmacopoea Universalis* 1677), Lémery (1697), Johann Zwelfer (Ph. din Augsburg, 1652). De asemenea, se mai publică şi Farmacopeea londoneză (1618) şi cea pariziană (1639), iar unele tratate vechi sînt revăzute şi reeditate (Cordus ed. IV).

Aceste manuale reflectă fidel evoluţia concepţiei şi practicii în domeniul medicamentului. Amintim că Minderer introduce acetatul de amoniu, iar Glauber sulfatul de sodiu, Mynsycht descoperă emeticul, Le Gras administrează contra dezinteriei ipecacuana, Juan del Vego vindecă frigurile cu coaja arborelui de china, iar apa de calciu, mercurul şi arsenicul sînt folosite pe cale internă.

Fig. 1. — Signa medicinalia secreta. Simboluri secrete folosite în trecut la prescrierea medicamentelor.

Am greşi, totuşi, dacă am trece sub tăcere şi reversul acestor aspecte pozitive şi nu am aminti şi cealaltă evoluţie, în sens negativ. Intr-adevăr, acest secol, pe lîngă introducerea medicamentelor noi şi a terapiei raţionale, cunoaşte şi o dezvoltare destul de largă a leacurilor mistice, superstiţioase şi scabroase. Este suficient să amintim doar pe Ch. Fr. Paulini din Eisenach, creator al unei farmacii scatologice, în

care sînt folosite aproape în exclusivitate excrementele de tot felul și un mare număr de diverse substanțe deosebit de scabroase. Lupta contra superstiției și a prejudecăților a fost anevoioasă în decursul veacurilor și nu a reușit să triumfe de la început.

Cercetînd cele cîteva liste de inventar ale farmaciilor ardelene păstrate pînă în zilele noastre și anume inventarul farmaciei Curții din Alba Iulia, întocmit la data de 28 decembrie 1650, putem evoca cu ușurință aspectul unei farmacii din secolul XVII. In inventar se enumeră 493 de feluri de substanțe medicamentoase (427 de origine vegetală, 36 de origine minerală, 29 de origine animală și 1 de origine umană), 238 de preparate galenice, 22 de ustensile farmaceutice și 12 manuale de specialitate.

Este interesant de arătat că mare parte din drogurile vegetale înscrise în acel inventar sînt utilizate și astăzi. Dintre acestea citām următoarele: *Radix hellebori, carlinae, calami, tormentillae, enullae, bardanae, cichorii, glycyrrhizae, foeniculi, ireos, zingiberis etc.; Herba borraginis, bursae pastoris, cardui benedicti centauri, chelidoni, capilorum veneris, melissae, menthae crispae, mercurialis origani, rutae, salviae, scolopendri etc.; Flores verbasci, calendulae, chamomillae, lavandulae, liliorum, malvae, rhoeados, paeoniae, persicorum, rosarum, salviae, sambuci, tiliae, violarum etc.; Lignum aloes, santali, sassafras, juniperi; Cortex granati, citri, cinnamomi; Fructus cubebae, cardamomi carvi, anisi, baccae lauri, myrtylorum; Semen cucurbitae, cinae, althaeae, angelicae, apii etc.* Afară de aceste produse mai cunoscute, mai găsim unele care necesită anumite lămuriri. Astfel sînt: *Sarcocolla* (latexul uscat al plantei *Astragalus sarcocolla* din *fam. Leguminosae*), *Sebeston* (fructele arborelui *Cordia myxa, fam. Borraginaceae* aduse din India și Egipt și folosite ca antihelmintice), *Jujuba* (fructele uscate de la *Zizyphus vulgaris, fam. Rhamnaceae,* folosite contra tusei în infuzii și ca sirop), *Nuces cupressi* (semințele de chiparos, folosite contra dizenteriei), *Herba nardi (spicae indicae)* (folosite la prepararea theriacului), proveneau de la *Nardostachys yatamansy fam. Valerianaceae,* iar sub denumirea de *Passulae minores* se înțelegeau stafidele.

Dintre substanțele minerale folosite în farmacie, enumerăm: *Alumen crudum, ustum* și *plumosum, Antimonium crudum. Aes ustum* (oxid de cupru), *Aerugo viride, Minium, Cerussa, Cinnabaris nihilum album* (oxid și carbonat de zinc), *Vitriolum album* (sulfat de zinc), *Vitriolum viride* (sulfat de fier), *Vitriolum hungaricum* (sulfat de fier și de cupru), *Lapis calaminaris* (carbonat și silicat de zinc), *Lapis haematitis* (oxid de fier), *Lapis spongias* (calcificări pe suprafața bureților), *Marcasita* (minereu cu un conținut de bismut), mercur, cretă, *Arcanum duplicatum* (sulfat de potasiu), *Salammoniaci, Sal nitri, Lapis pumicis, Sulphur.* etc. Pietrele scumpe care se foloseau ca medicamente pe scară întinsă erau foarte căutate, întrucît se credea că ele posedă proprietăți miraculoase asupra corpului omenesc; ele se administrau intern sau se purtau ca talismane. Insuși Paracelsus prescria rubine pulverizate împotriva dizenteriei și smaragde contra hemoptiziei. Se pare că aceste pietre prețioase ar fi avut și o puternică acțiune antitoxică împotriva mușcăturilor de șarpe. De asemenea, se mai foloseau safirele contra tulburărilor cardiace, iar grenatele împotriva pestei.

Dintre drogurile animale mai interesante se pot menționa șopîrlele

(numite *Stincus marinus*), originare din Africa, lungi de 15—20 cm, uscate și umplute cu *Flores lavandulae* care se foloseau ca stimulente și afrodiziace, bucurîndu-se de o reputație deosebită.

Mătasea (*Sericum crudum*) era utilizată ca un stimulent și roborant al sistemului nervos, iar *Pulmo vulpis*, în afecțiunile pulmonare. Se mai folosea *Cibethul*, un produs constituit din glandele unei pisici din Abisinia, *Moschus și Ambra, Cantharides, Castoreum, Colla piscium, Corallae*, sideful (*Mater perlarum*) și un mare număr de grăsimi obținute de la diverse animale: *Axungia canis, leporis, ursi, lupi, anseris, hircinii muris alpini* etc. Tot ca medicamente se întrebuințau scorpioni, furnici, rîme, urină, excremente de cîine, de capră etc.

Printre drogurile umane folosite, cităm untura de om, obținută din cadavre de condamnați la moarte și executați prin strangulare, craniu omenesc, urină și alte produse dezgustătoare.

În ceea ce privește preparatele galenice, se înregistrează o evoluție vădită față de secolul precedent, constatîndu-se, între altele, scăderea numărului confecțiunilor aromatice și a electuarelor. Aceste forme prezentau marele inconvenient că dozarea lor posologică nu se putea efectua precis. Se introduc, în schimb, grupe întregi de forme medicamentoase noi: *Elaeosachara, Elixiria, Essentiae, Extracta, Tincturae* etc.

Eleosacharurile se preparau prin triturarea a 10 pic. ulei eteric (*citri, cinnamomi, macidis, caryophyllorum, rosarum*) într-un uncie de zahăr.

Elixirele se obțineau prin extragerea cu spirt de vin a unuia sau mai multor droguri, la care se adăuga zahăr.

Esențele se preparau prin dizolvarea diferitelor droguri în alcool. Astfel, *Essentia ambrae liquidum* se obținea din *Ambra, Moschus* și zahăr, dizolvate în *Spiritus rosarum*; *Essentia satyrii* era preparată din tuberi de salep, proaspăt triturate cu miez de pîine și digerate timp de cîteva luni cu spirt de vin, după care amestecul se decanta cu grijă, iar cenușa obținută din incinerarea reziduului de la decantare se dizolva în acest lichid. Aromatizarea se făcea cu uleiuri eterice.

Extractele se preparau prin extragerea și concentrarea unuia sau mai multor droguri cu ajutorul apei sau spirtului. *Extractum croci* se prepara cu *Aqua citri*, iar *Extractum opii* cu *Acetum rosarum*. Se mai prescria ca tonic și aperitiv un extract organo-feros, asemănător cu *Extractum ferri pomati, Magisterium Martis*, realizat prin digerarea răzăturii de fier cu suc de măcriș și tamarinde.

Sărurile erau de patru feluri: *Sales arteficiosi (vegetabilium)*, obținute prin recristalizarea cenușii rezultate din diverse droguri și preparate galenice (*theriaca* etc.); *Sales essentiales*, preparate prin cristalizarea la frig a unor sucuri expresate și concentrate (*foeniculum, oxalis acetosella* etc.); *Sales volatiles*, rezultate din depunerea substanței pe gîtul retortei în urma distilării uscate a unor substanțe: chihlimbar, coarne de cerb, urină, craniu uman etc., *Sales minerales*, care sînt sărurile propriu zise: *Sal Iovis* (acetat de staniu) *Sal vitrioli vomitorium* (sulfat de zinc), *Sal tartarii, Sal nitri, Vitriolum Martis* (sulfat de fier), *Vitriolum Veneris* (sulfat de cupru), *Sal Saturni* (acetat de plumb). Se cunoaște și se introduce *Oleum vitrioli* (acid sulfuric).

Julepul era un sirop mai diluat, compus din 3 p. lichid solutiv și 1 p. zahăr. *Julepus gemmatus* se obținea din dizolvarea în oțet a șase

feluri de pietre scumpe și corale roșii. Produsul se filtra și apoi se concentra și se colora în roșu cu kermes. După aceste operații, se fierbea cu *Aqua aurantiorum florum* și zahăr și se aromatiza cu *Moschus, Ambra* și *Ol. rosarum.*

Spiritus per retortum erau produsele rezultate din distilarea uscată a diferitelor substanțe, droguri vegetale și animale, săruri minerale etc. *Spiritus antiepilepticus* se obținea, de exemplu, prin distilarea vitriolului unguresc cu urina proaspătă a unui copil de sex masculin.

Tincturile erau forme farmaceutice noi, obținute prin macerarea diferitelor droguri cu alcool: *Tinctura aurantiorum* se prepara după aproape aceleași procedee ca și cele utilizate în prezent. O deosebită întrebuințare avea *Tinctura proprietatis,* obținută din *Aloes, Myrrha, Crocus, Flores granati,* macerate în spirt de vin și colorate cu kermes.

Magisterium erau substanțe obținute din soluții sau macerații de droguri sau săruri minerale și precipitate apoi cu acid sulfuric. *Cornu cervi, cranium humanum* sau smaragdul se dizolvau în *Spiritus nitri* iar coralele, perlele și *Lapis cancrorum* în *Spiritus salis.* După filtrare, se precipita din soluțiile de mai sus, cu *Spiritus vitrioli,* magisteriul respectiv, obținîndu-se de regulă sulfați alcalini sau alcalino-pămîntoși. Magisteriile se mai puteau prepara prin macerarea rezinei jalapa și scamonia în spirt și apoi precipitarea lor prin adăugare de apă.

În ceea ce privește receptura, se observă o simplificare față de cea utilizată mai înainte, mai ales în cazul preparatelor galenice. Se prescriu multe pilule, cu jalapa, scamonia și colocint. Pilulele erau de obicei mărunte și se administrau mai multe o dată, dar totdeauna un număr nepereche. De asemenea, se preparau infuzii din foi de sena etc., iar din gargarismele prescrise, cele mai uzitate erau sub formă de infuzii de salvie, soc etc. Pulberi compuse se prepară din ce în ce mai multe; dintre acestea amintim un praf compus alcalin folosit împotriva hiperacidității, constituit din cretă, *lapis cancrorum* și scoici pulverizate și aromatizat cu *Nux moschata* și *Ol. macidis.* În schimb, pulberile compuse divizate nu erau folosite. Se mai prescriau cataplasme (în care în mod obligatoriu intrau și produse scatologice) soluții și lichide compuse (administrate sub formă de picături).

Pregătirea medicamentelor galenice se făcea în încăperea special destinată acestui scop, în care erau instalate cuptorul (sursa de căldură), aparatul de distilat precum și alte diverse aparate. Distilarea care era cea mai importantă operație farmaceutică din acea epocă se baza pe același principiu al aparatelor din zilele noastre, bineînțeles cu mult mai primitive.

În ce privește operația de digestie, aceasta se executa la soare, lîngă sobă sau prin utilizarea altei surse de căldură (endotermică, a varului care se stinge).

Pîlniile se foloseau pentru separație, operația de filtrare efectuîndu-se prin săculețe de pînză.

Retortele se întrebuințau pe scară largă, deoarece majoritatea diverselor chimicale se sintetizau în farmacii (sublimatul, calomelul, diverși sulfați).

Secolul al XVII-lea a fost hotărîtor pentru dezvoltarea chimiei farmaceutice și a chimiei vegetale și biologice în general. O mare contri-

buţie a revenit în această operă şi farmaciştilor de atunci, care — cu drept cuvînt — pot fi consideraţi precursori ai ştiinţei moderne.

Dezvoltarea pe care a luat-o chimia farmaceutică în cursul secolelor următoare se bazează pe aceste începuturi care, deşi modeste, constituie un progres ştiinţific de mare valoare în evoluţia istorică a profesiunii noastre.

Farmacistul acestei epoci era considerat un om de ştiinţă, fiind singurul autorizat să prepare medicamentele de sinteză şi responsabil al operaţiilor farmaceutice.

Faţă de poziţia actuală a farmacistului, cînd prepararea medicamentelor revine în cea mai mare parte industriei, farmacistul din secolul XVII ocupa, indiscutabil, o treaptă superioară în ierarhia ştiinţifică. Pentru farmaciştii de astăzi, cred că este necesar să se pună cu toată seriozitatea, problema reconsiderării noţiunii de farmacist, ca şi a poziţiei pe care trebuie să o recîştigăm faţă de celelalte ştiinţe.

BIBLIOGRAFIE

BASS H. J. — Grundriss der Geschichte der Medizin, Stuttgart, 1876, p. 387.

ORIENT G. — Az erdélyi és bánsági gyógyszerészet történte, Editura Lepage, Cluj, 1926, p. 185.

JÜNGKEN H. J. — Vademecum Praxeos Medicae, vol. I, Editura J. Zieger, Frankfurt, 1707.

OSVÁTH P. — A gyógyszerészet története, ed. a II-a, Budapesta, 1863, p. 237, 251, 297, 347.

WINKLER L. — Das Dispensatorium des V. Cordus. Editura A. Nemayer, Mittenwald (Bayern), 1934, p. 15.

КРАТКИЙ ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК ОБ АПТЕКАХ XVII ВЕКА

Т. Пап

BRÈVE INCURSION DANS L'HISTOIRE DE LA PHARMACIE DU XVII-IÈME SIÈCLE

T. Pap

A BRIEF OUTLOOK ON THE HISTORY OF PHARMACY IN THE XVIITH CENTURY

T. Pap

KURZER EINBLICK IN DIE GESCHICHTE DER PHARMAZIE DES XVII. JAHRHUNDERTS

T. Pap

Observații cu privire la preparatele farmaceutice oficinale din F. R. VII (continuare)

Prof. P. Ionescu-Stoian, farm. dr. N. Stanciu

Injectabilia. În monografia din F.R. VI, care prevede această formă farmaceutică, erau incluse și fiolele și sterilizarea, în timp ce în F.R. VII ele sînt tratate în monografii speciale.

Definiția dată de F.R. VII medicamentelor injectabile nu este completă. Astfel, sînt considerate medicamente injectabile numai soluțiile sterile în diferiți dizolvanți sau suspensiile sterile în uleiuri, deși și suspensiile apoase, substanțele solide înfiolate și chiar implantele trebuie considerate ca atare. În monografie nu se prevăd normele generale de conservare, care lipsesc și la unele monografii de soluții injectabile.

Asupra soluțiilor injectabile descrise în F.R. VII se pot face următoarele observații : se indică sterilizarea soluțiilor uleioase la 120^0, care — se știe — este fără rezultat ; în formula soluției de gelatină nu este prevăzut și albușul de ou, deși el este menționat în procedeul de preparare ; unele metode de preparare a soluțiilor injectabile nu sînt realizabile (soluția de foliculină de 50 000 u.). Cu toate că Farmacopeea calculează izotonicitatea soluțiilor în funcție de o concentrație de 9,5‰ clorură de sodiu, soluția izotonică de clorură de sodiu oficinală este de 9‰. Pentru această soluție s-a mai păstrat denumirea improprie de „soluție fiziologică".

La unele soluții injectabile, Farmacopeea prevede pH-ul, la altele nu.

Linimenta. Monografia de prezentare a acestei forme farmaceutice nu este diferită în cele două Farmacopee. În noua ediție, formula linimentului amoniacal nu mai prevede acidul stearic. Ținînd seama că uleiul comestibil rafinat are o aciditate liberă foarte scăzută, emulsionarea se face greu ; totodată, linimentul amoniacal are și o conservare redusă. Considerăm că acest liniment ar putea fi mai bine preparat cu ulei de vaselină, săpun de potasiu (acid oleic) și amoniac, cînd s-ar obține preparate stabile, de tipul vasolinimentelor. Linimentul oleo-calcar nu a suferit nici o modificare față de F.R.VI, ca și opodeldocul lichid. La acesta din urmă este prevăzută și dozarea alcoolului, indicîndu-se o concentrație de 58—60% (în volume) care este însă greșită, (teoretic 47%).

Mucilago gummi arabici. Diferit de F.R.VI, se prevede adăugarea de 0,25% acid benzoic, ca stabilizant. Mucilagiul diluat se prepară din mucilagiu, astfel încît el nu mai conține enzime, ceea ce constituie un avantaj.

Neoextractum Belladonnae. Acest produs este nou introdus în Farmacopee. El nu poate fi discutat, comparativ cu extractul obișnuit, sub aspectul purității sau al stabilității, deoarece monografia nu dă indicații tocmai asupra purificării, care reprezintă, poate, un element esențial în metoda de preparare.

Oleum Helianthi purificatum. Față de F.R.VI nu survin modificări.

Considerăm că ar trebui propusă sterilizarea la 160°, timp de 2 ore, sau la 180°, timp de 1 oră.

Oleum Hyoscyami și *Oleum Hyoscyami compositum*. Monografia nu prezintă modificări față de F.R.VI.

Pasta zinci oxydati salicilata. Preparatul nu era prevăzut în F.R.VI. Considerăm că ar fi mai logic ca denumirea de „pastă de oxid de zinc salicilată" să fie înlocuită cu aceea de „unguent cu oxid de zinc și acid salicilic".

F.R. VII prevede 31 de soluții injectabile, menționate în tabelul III.

Tabelul III

Soluție de:	(în g la %)	pH	Sterilizare	Obs.
1	2	3	4	5
Acid ascorbic	5,0	5,5—6,2	tindalizare	stabilizat
Adrenalină	0,1	2,5—3,3	tindalizare	stabilizat
Sulfat de atropină	0,05	4,0—4,5	100°	cu acid
	0,10	4,0—4,5	100°	cu acid
Salicilat de bismut	8,75	—	aseptic	în ulei
Gluconat de calciu	10,0	—	100°	stabilizat
Camfor	10,0	—	120°	în ulei
	20,0	—	120°	în ulei
Clorhidrat de chinină	25,0	5,0—7,0	100°	cu uretan
Cafeină	25,0	8,0—9,0	100°	benzonat de
Clorhidrat de efedrină	2,0	5,5—6,0	100°	sodiu
Foliculină	10 000 u	—	120°	în ulei
	50 000 u	—	120°	în ulei
Gelatină	10,0	6,8—7,2	100°	
Glucoză	10,0	—	100—110°	cu acid
	20,0	—	100—110°	cu acid
	40,0	—	100—110°	cu acid
Hexametilentetramină	40,0	7,8—8,2	100°	
Cianură de mercur	1,0	—	100°	
	2,0	—	100°	
Insulină	20 u	2,5—3,5	aseptic	cu fenol
	40 u	2,5—3,5	aseptic	cu fenol
Clorhidrat de lobelină	0,30	2,8—3,0	tindalizare	cu acid
Clorhidrat de morfină	1,0	3,0—3,5	100°	cu acid
	2,0	3,0—3,5	100°	cu acid
Cacodilat de sodiu	10,0	7,0—7,6	100°	
Clorură de sodiu	0,9	5,4—7,2	120°	
Citrat de sodiu	2,5	6,7—7,5	100°	
Citrat de sodiu și glucoză	2,2	4,5—5,5	100—110°	cu acid citric
	2,45	—		
Salicilat de sodiu	20,0	—	tindalizare	
Salicilat de sodiu și glucoză	10,0	—	tindalizare	
Tiosulfat de sodiu	20,0	7,6—8,3	100°	
Opiu concentrat	1,0	—	100°	cu acid
	2,0	—	100°	cu acid
Pentametilentetrazol	10,0	5,6—6,5	100°	
Bromhidrat de scopolamină	0,05	—	tindalizare	cu acid
Sulfat de stricnină	0,1	—	100°	
Neurotonică	—	—	tindalizare	vezi F.R. VII
Sulfatiazol	20,0	9,5—10,0	100°	
Clorhidrat de tiamină	1,0	—	tindalizare	
	2,5	—	tindalizare	

Phenolum liquefactum. La condiţiile de puritate, în loc de diluarea cu 135 ml apă, trebuie prevăzuţi numai 115 ml, cînd cele două faze sînt miscibile.

Pilulae. Faţă de F.R.VI au survenit unele modificări care însă, după părerea noastră, nu reprezintă o îmbunătăţire. Definiţia a rămas tot incompletă, deoarece aşa cum este enunţată: „preparate solide de formă sferică" ea poate să includă şi drajeurile sau perlele. Printre excipienţi s-a prevăzut şi vaselina, care este însă contraindicată, deoarece pilulele astfel preparate se elimină uneori ca atare. Variaţiile în greutate (±5%) sînt prea limitative, dacă se ţine seama că la comprimate se admit variaţii de ± 6—10%. În loc de „timp de dezagregare" se foloseşte noţiunea de „grad de desfacere" care nu este cea mai potrivită.

Ca oficinale se prevăd numai pilulele purgative *(pilulae laxantes)*, cu formula modificată faţă de F.R.VI.

Pulveres. În noua ediţie apar unele modificări faţă de F.R.VI. Farmacopeea defineşte pulberile ca preparate avînd „un grad de diviziune determinat". În realitate, pulberile nu au un grad de diviziune uniform, care se poate determina de sita prin care sînt trecute, deoarece mărimea particulelor variază pînă la o fineţe cu mult mai mare. Farmacopeea precizează numai mărimea maximă a particulelor, prevăzînd ca reziduul de cernere să fie de maximum 5%. Pentru ca gradul de diviziune să fie într-adevăr bine determinat, ar trebui să se separe numai pulberea care trece printr-o anumită sită, dar numai poate trece prin sita imediat următoare, respectiv mai fină. Această separare nu are însă o importanţă practică şi se foloseşte rar. Farmacopeea precizează că „cernerea se aplică la toate pulberile cu respectarea gradului de fineţe cerut". Totuşi, atunci cînd se lucrează în mic, cu cantităţi pînă la 5 g, iar amestecarea şi pulverizarea se face la mojar, cernerea nu este necesară, întrucît amestecul se poate omogeniza prin aceste operaţii. Desigur, la cantităţi mai mari, cernerea este necesară. Recomandarea pe care o face Farmacopeea că „în general pulberile se prepară numai la nevoie şi în cantităţi mici" este valabilă doar pentru pulberile compuse care, prin conservare, ar putea suferi unele modificări, sau la pulberile de droguri vegetale. Pulberile simple nu prezintă acest inconvenient, mai ales că majoritatea substanţelor se află sub această formă în farmacie. În ce priveşte limitele în greutate admise la divizare, eroarea de ±5% este mult prea îngustă, ţinînd seama de toleranţa admisă la comprimate. Farmacopeea nu precizează variaţiile admise pentru substanţele active din pulberile compuse, în compoziţia cărora unele ingrediente pot fi în cantităţi de centigrame.

Noua ediţie înscrie patru pulberi oficinale: pulberea alcalină; pulberea efervescentă laxativă; pulberea compusă de lichiriţie şi pulberea de ipeca şi de opiu. Pulberea compusă de licviriţie poartă şi denumirea de pulbere compusă de frangula, menţiune pe care nu o găsim justificată.

Sapo kalinus. Spre deosebire de F.R.VI, se indică şi metoda de preparare a săpunului, care este însă greşită. Formula prevede: 70 p. ulei, 14 p. hidroxid de sodiu, 28 p. apă şi 10 p. alcool şi evaporare la 100 p. săpun, la determinarea cantitativă a umidităţii, admiţîndu-se însă limita de 40% apă.

Sirupi. Spre deosebire de F.R.VI, se admite adăugarea de conservanți, ceea ce asigură o păstrare mai bună.

Farmacopeea înscrie ca oficinale 19 siropuri, care sînt menționate în tabelul IV.

Tabelul IV

Sirop de:	Zahăr (în %)	Densitate	Observații
Eter	41,6	1,18—1,20	F. R. VI
Alteea	63,0	1,28—1,30	Nou
Coajă de portocale	59,6	1,27—1,30	F. R. VI
Beladonă	62,8	1,28—1,31	F. R. VI
Cloral hidrat	59,6	1,27—1,30	Modificat F. R. VI
Lămîie	62,0	1,28—1,31	F. R. VI
Codeină	62,7	1,30—1,31	Modificat F. R. VI
Iodură feroasă	62,1	1,28—1,30	F. R. VI
Geum	59,6	1,27—1,30	Nou
Iodotanic	58,8	1,29—1,31	Modificat F. R. VI
Ipeca	62,8	1,27—1,30	F. R. VI
Tiocol	47,4	1,27—1,29	Modificat F. R. VI
Mană	55,0	—	F. R. VI
Opiu	61,4	1,28—1,31	Modificat F. R. VI
Primula	62,8	1,28—1,31	Nou
Zmeură	62,0	1,30—1,33	F. R. VI
Scila	59,6	1,27—1,30	Modificat F. R. VI
Simplu	64,0	1,31—1,33	F. R. VI
Mugure de pin	59,6	1,28—1,30	Nou

În noua farmacopee nu au mai fost incluse siropurile de: flori de portocal, balsam de tolu, iodură mercurică, hipofosfiți compus, morfină, ratania, revent, senega. Siropul diacod nu mai are o monografie separată, fiind trecut în monografia siropului de opiu.

În general, nu există concordanță în ceea ce privește prepararea, la unele siropuri fiind prevăzute cantitățile necesare pentru 100 g, la altele pentru 1 000 g. Dozarea zahărului este indicată numai la siropul simplu. Trebuie însă observat că dozarea zahărului prin metoda dată nu duce la rezultate concludente, erorile metodei întrecînd limitele admise. Metoda acidimetrică de dozare a cloralului hidrat din sirop nu conduce la rezultate exacte. De asemenea, este necesar să se prevadă ca prepararea acestui sirop să se facă numai la nevoie. La siropul de primula se menționează prepararea la nevoie cu extract fluid, în schimb la extractul respectiv nu se indică o metodă de dozare (indicele hemolitic). De asemenea, ar fi fost preferabil să se preconizeze prepararea unui sirop de saponaria din tinctură de saponaria albă indigenă, mult mai bogată în saponine și să se prevadă determinarea indicelui hemolitic, fie al tincturii, fie al siropului. S-ar putea prevedea chiar prepararea din saponină pură, cînd s-ar obține produse cu o compoziție și acțiune uniformă. De asemenea, considerăm că înlocuirea siropului de balsam de tolu prin sirop de mugure de pin nu constituie o rezolvare justă.

Solutiones. Deși F.R.VII nu prevede o monografie de generalități despre soluții, credem că este necesar să subliniem atitudinea științifică

pe care a luat-o Farmacopeea față de aceste forme farmaceutice. Astfel, în nomenclatura latină Farmacopeea a abandonat denumirile variate de: ape, licori, poțiuni, mixturi etc., care nu-și aveau justificarea, folosind expresia rațională de soluție. În limba romînă a păstrat însă o nomenclatură mai neuniformă ca: apă Dalibur, poțiune Rivière, licoare de gudron etc. (denumiri folosite curent). În capitolul soluțiilor ar fi trebuit, poate, să fie trecute și soluția alcoolică de amoniac anisat și soluția alcoolică de camfor, care sînt incluse la spirturi, mai ales că se crease un precedent (soluția alcoolică de iod iodurat).

În Farmacopeea VII sînt prevăzute 29 de soluții, redate în tabelul V.

Tabelul V

Soluție de :	g (la %)	Limite admise la dozare (în g la %)	Diferențe (la %)
Acid boric	3,0	2,95 — 3,05	1,7
Adrenalină	0,1	0,08 — 0,12	20,0
Acetotartrat de aluminiu	10,0	9,0 —11,0	10,0
Acetat de amoniu	15,0	14,0 —16,0	6,7
Benzaldehidă	0,4	—	—
Hidroxid de calciu	0,15	0,15 — 0,17	—
Polisulfură de calciu	—	6,0	—
Camfor în ulei	10,0	9,5 —10,5	5,0
Cloramină T	2,0	0,45 — 0,50	—
Cloroform	0,5	—	—
Colofoniu	45,0	42,0 —48,0	6,6
Digitoxină	0,1	—	—
Efervescentă	—	—	—
Calciferol în ulei	0,026	—	—
Clorură ferică	50,0	47,5 —51,0	— 5 — +2
Lizoform (cu formol 40 %)	40,0	14,0 —16,0	—
Alcool. de iod iodurat (iod)	2,0	1,9 — 2,1	5,0
Alcool. de iod iodurat (conc.)	6,5	6,3 — 6,7	3,0
Metarsenit de potasiu	1,0	0,975— 1,025	2,5
Citrat de magneziu	—	—	—
Hipoclorit de sodiu	—	—	—
Vitamină A în ulei	—	—	—
Vitamină A și D în ulei	—	—	—
Fenol	2,0	1,97 — 2,03	1,5
Fenosalil	65,0	63,0 —67,0	3,0
Gudron vegetal	—	—	—
Acetat bazic de plumb	17,0	16,7 —17,4	−1,8— +2,3
Acetat bazic de plumb diluat	—	—	—
Zinco-cuprică	—	—	—

Nu au mai fost trecute în Farmacopee soluțiile de: valerianat de amoniu, bromoform, oxiclorură de fier, acid citric, acid lactic și acid fosforic (limonăzile din F.R.VI), peptonă iodată, soluția uleioasă de fosfor, soluția Ringer și Ringer-Locke și poțiunea Todd.

Din examinarea tabelului VI rezultă că diferențele admise la dozare variază în limite mari (1,5—10%), spre deosebire de soluțiile injectabile unde limitele admise la dozare sînt de 3—5%, indiferent de cantitatea substanțelor. De exemplu, limita de ±1,5%, admisă la so-

luţia de fenol 2% şi cea de ±3%, pentru soluţia de fenosalil cu 65% fenol, demonstrează că aceste toleranţe nu sînt justificate.

În ce priveşte soluţiile oficinale din farmacie, o greutate va consta în faptul că unele din ele se prepară la greutate, iar altele la volum.

În legătură cu soluţiile oficinale prevăzute în F.R.VII se mai pot face următoarele observaţii: metoda de dozare indicată la soluţia alcoolică de iod iodurat este mai dificilă şi ar fi preferabil să se aplice metoda prevăzută de Farmacopeea U.R.S.S. Înainte de dozare, soluţia concentrată ar trebui diluată cu alcool, pentru a evita precipitarea iodului în prezenţa apei. Soluţia Fowler este greşit denumită soluţie de metarsenit de potasiu; în realitate, prin neutralizare se obţine o soluţie de anhidridă arsenioasă. Soluţia de hipoclorit de sodiu are metoda de preparare simplificată, însă în multe cazuri se pot obţine soluţii prea alcaline.

Species. Nu se înregistrează în general diferenţe faţă de F.R.VI. Noua ediţie prevede ca oficinale: ceaiul purgativ (la care s-a modificat formula de preparare, prin înlocuirea frunzelor de sena cu coaja de frangula şi eliminarea acidului tartric) şi ceaiul pectoral (din care s-au scos florile de mac şi arpacaşul).

Spirita. F.R.VII nu prevede o monografie de generalităţi în legătură cu spirturile. Ca oficinale sînt înscrise nouă monografii, după cum reiese din tabelul VI.

Tabelul VI

Spirt de:	Concentraţia substanţei active (la %)	Limite admise la dozare (în g la % substanţă activă)	Densitate
Eter	25	—	0,792—0,795
T. Bestuscheff	1	0,9— 1,1	—
Amoniac anisat	3	2,9— 3,1	—
Clorură de amoniu anisat	6	5,8— 6,2	—
Camfor	10	9,5—10,5	0,873—0,883
Mentă	5	—	—
Săpun	48	45,0	—
Muştar	2	1,84—1,94	0,818—0,822

Farmacopeea nu a mai prevăzut: spirtul balsamic, de furnici, de ienupere, de levănţică şi de melisă.

În privinţa spirturilor oficinale se pot face următoarele observaţii: spirturile sînt preparate în greutate, iar dozarea unora din ele se face în volume; densitatea, care ar asigura un control uşor al concentraţiei alcoolice, nu este indicată la toate. La spirtul de camfor, F.R.VI prevedea o metodă mai expeditivă de control.

Suppositoria. Faţă de F.R.VI, nu survin decît modificări mici. În definiţia dată există aceeaşi lipsă ca şi la globule, adică se consideră ca excipienţi pentru supozitoare numai substanţele care „se topesc la temperatura corpului". La preparare se prevede încorporarea substanţelor în supozitoare şi prin dizolvare în alcool, ceea ce este contraindi-

cat. Pentru a mări punctul de topire al untului de cacao se indică să se adauge cel mult 5% ceară. Acest procent este necesar, deoarece la o cantitate mai mică eutecticul respectiv are un p.t. sub al untului de cacao.

Variația în greutate (±5%) admisă de Farmacopee, indiferent de mărimea supozitorului și de metoda de lucru folosită, este prea limitată. Farmacopeea prevede ca oficinale supozitoarele de glicerină (ca și F.R.VI).

Tincturae. Modificările față de F.R.VI se referă la condițiile de puritate și la determinările cantitative prevăzute pentru controlul tincturilor. Se preconizează ca tincturile să fie eliberate numai în volume, chiar dacă sînt prescrise în greutate. Această indicație poate crea uneori dificultăți în practică, mai ales că nu sînt prevăzute densitățile tincturilor. În schimb, Farmacopeea nu menține o linie uniformă în cazul siropurilor preparate cu tincturi, a căror eliberare este prevăzută în greutate.

Farmacopeea include 29 de monografii pentru tincturi, conform tabelului VII.

Tabelul VII

Tinctură de:	Metodă de preparare	Alcool (în °)	Limite admise la dozare (alcool în volume la %)	Reziduu (g la 100 ml)	Substanță activă (g/100 ml)
Aconit	percolare	90	85—88	—	0,045—0,055
Amară	percolare	40	37—38	4,0	—
Anticolerină	amestecare	—	75—80	—	0,16 —0,18
Arnică	macerare	70	62—65	1,5	—
Portocale	macerare	70	62—67	5,0	—
Beladonă	percolare	70	63—67	—	0,028—0,032
Boldo	macerare	80	72—76	3,8	—
Capsic	percolare	70	63—67	4,0	—
China	percolare	70	63—66	—	0,8 —1,1
Cola	macerare	70	63—64	—	0,20 —0,25
Crateg	macerare	60	52—56	3,8	—
Digitală	macerare	95	90—92	—	100 u. n.
Eucalipt	macerare	70	63—64	2,5	—
Geum	macerare	70	66—67	—	1,0
Gențiana	macerare	70	62—67	5,0	—
Ipeca	percolare	70	64—65	—	0,19 —0,21
Jalapa compusă	macerare	60	52—54	2,15	—
Malat de fier	dizolvare	—	—	—	0,4 —0,5
Mentă	percolare	90	81—83	—	4,9 —5,2
Opiu	dizolvare	70	66—67	—	0,95 —1,05
Poligonum	amestecare	70	66—67	2,0	—
Primula	macerare	70	63—66	1,5	—
Saponaria	macerare	60	50—53	4,0	—
Scila	macerare	60	53—54	6,0	—
Strofant	percolare	70	65—68	—	0,30
Nucă vomică	dizolvare	70	66—67	—	0,22 —0,24
Valeriană	macerare	60	52—54	1,5	—
Valeriană eterată	macerare	—	54—55	1,0	—
Valeriană stabilizată	la cald	95	54—60	1,8	—

In noua ediţie nu au mai fost prevăzute tincturile de: aloe, balsam de tolu, benzoe, cantaridă, china compusă, scorţişoară, coca, colombo, condurango, şofran, hamamelis, hidrastis, hiosciam, lobelia, opiu benzoică, opiu compusă, quilaia, ratania, revent, sabadila, viburn.

Din tabel se observă că la aceeaşi concentraţie de alcool şi la acelaşi reziduu, limitele admise diferă. De asemenea, limitele admise pentru substanţa activă variază mult. Nu s-a prevăzut pentru toate tincturile reziduul care ar da o indicaţie asupra calităţii produsului. Ar fi necesar ca la tinctura de saponaria să se indice şi dozarea saponinei, deoarece în monografia rădăcinei de saponaria se prevede, atît *saponaria oficinalis,* cît şi *saponaria alba,* al căror conţinut în saponine diferă foarte mult. Considerăm că unele metode de dozare propuse pentru tincturi conţinînd cantităţi foarte mici de principii active sînt supuse unor erori destul de mari (aconit, beladonă). Menţionăm, de asemenea, că formula tincturii anticolerina a fost modificată faţă de F.R.VI, schimbare care nu ni se pare destul de justificată.

Unguenta. In noua ediţie sînt modificări importante faţă de F.R.VI. Definiţia dată unguentelor este însă sumară şi incompletă. In monografia generală există două confuzii: astfel, se precizează că „pe timp călduros baza de unguent se poate amesteca cu ceară sau parafină în proporţie de cel mult 5%", idee care este valabilă la supozitoare. De altfel, chiar Farmacopeea prevede unguente oficinale cu un procent mai mare de parafină, ceară sau stearină. Pe de altă parte, la condiţiile generale se prevede ca unguentele să se înmoaie la temperatura corpului (37°), ceea ce este valabil pentru emplastre şi nu pentru unguente, care sînt preparate moi. La substanţele active se admit, indiferent de cantitate, variaţii de ±5%, limită care este uneori prea îngustă.

Farmacopeea înscrie 11 unguente, redate în tabelul VIII.

Tabelul VIII

Unguent de:	Excipientul şi alte componente
Acid boric 10 %	vaselină
Camfor 10 %	vaselină
Emolient	ceară, stearină, ulei de parafină şi apă
Glicerină	glicerină, amidon şi apă
Mercur 30 %	lanolină, colesterină, parafină şi vaselină
Mercur 50 %	lanolină, axungie cu acid benzoic
Oxid galben de mercur 2 %	vaselină, lanolină şi ulei de parafină
Penicilină 100 000 u. i.	vaselină, lanolină, ulei de parafină şi apă
Simplu	vaselină, lanolină, colesterină
Sulfamidă 10 %	vaselină, lanolină, ceară
Sulf 10%	axungie, săpun de potasiu, sulfat de zinc şi apă

F.R.VII nu mai prevede următoarele unguente: cu argint coloidal, cu beladonă, cu mercur şi cu extract de beladonă, cu iod iodurat şi populeu. Unguentul alb a fost înlocuit prin unguentul simplu, a cărui compoziţie a fost îmbunătăţită prin adăugarea de colesterol.

La unguentele oficinale se pot face următoarele observaţii: unguentul de mercur 30% are o formulă de preparare mai bună decît cel de

mercur 50%. Unguentul mercurial forte, conținînd axungie cu acid benzoic, formează în timp, datorită acizilor grași liberi, săpun de mercur (toxic), iar pe de altă parte, benzoat de mercur. Pentru prepararea acestui unguent se indică metoda folosită la unguentul cu mercur 30% La acesta, mercurul se emulsionează în 22 p. excipient, după care se adaugă vaselina. La unguentul cu 50% mercur, ar urma ca emulsionarea să se facă în 6 p. lanolină anhidră, apoi să se adauge axungia, ceea ce ar fi destul de dificil. Este preferabil ca prepararea să se facă cu același excipient, reducînd cantitatea corespunzătoare de vaselină și parafină. La unguentul cu oxid galben de mercur se prevede ca oxidul să fie fin pulverizat. Prin pulverizare, oxidul de mercur se descompune, motiv pentru care este necesar să se tritureze în prezența uleiului de vaselină. Unguentul trebuie preparat numai la nevoie. La unguentul cu penicilină se prevede numai penicilină de 100 000 u.i. Reacțiile de identificare a penicilinei în acest unguent după „Normele prevăzute la Penicillinium" nu sînt destul de concludente. Unguentul cu sulf diferă de prescripția din F.R.VI, prin faptul că s-a scos lanolina și s-a înlocuit vaselina prin axungie. Aceste modificări nu contribuie însă la îmbunătățirea calității unguentului. Din reacția care are loc între săpunul de potasiu și sulfatul de zinc rezultă săpun de zinc, emulgator de tipul A/O. Adausul de lanolină îmbunătățea calitatea unguentului, deoarece rezulta o emulsie bună A/O. Fără lanolină, emulsia nu mai este destul de bună, săpunul de zinc fiind un emulgator slab. Pe de altă parte, folosirea axungiei face ca unguentul să rîncezească prin păstrare.

★

Din punctul de vedere al tehnicii farmaceutice trebuie observat că la unele substanțe s-au prevăzut incompatibilitățile, la altele nu. Chiar acolo unde ele sînt indicate, nu se respectă un criteriu științific. De exemplu, la cafeină, citrat de cafeină și cafeină și benzoat de sodiu se citează ca incompatibilități iodul, iodurile, taninul, pe cînd la cafeină și salicilat de sodiu ele nu mai sînt menționate, ca și cînd, în acest amestec, cafeina nu ar mai reacționa cu substanțele citate.

Analizarea cu atenție a Farmacopeei romîne ediția a VII-a a scos în evidență o serie de defecțiuni în concepția, redactarea și conținutul anumitor monografii. Aceste defecțiuni sînt inerente unei lucrări de mari proporții, cum este Farmacopeea. Discutarea observațiilor critice în cadrul plenarelor secțiilor de specialitate ar putea constitui un material prețios în alcătuirea monografiilor pentru viitoarele suplimente.

Notă. La articolul „Observații cu privire la preparatele farmaceutice oficinale din F.R. VII. (partea I, *Farmacia*, nr. 4/1957, p. 371, rîndul 3 de jos) se va citi acid ascorbic, în loc de acid tartric.

Obținerea vitaminei B_{12} cristalină din ficat

Farm. Gh. Mihăilescu
Lucrare efectuată la Intreprinderea chimico-farmaceutică nr. 2, București

Descoperirea și cristalizarea, în 1948, a unei noi vitamine — denumită B_{12} — activă, în doze cvasi homeopatice, în anemia pernicioasă, a reprezentat eforturile a două grupe separate de cercetători (1, 2, 45). Acest succes răsunător a fost rezultatul studiilor începute în 1926, cînd s-a preconizat pentru prima dată utilizarea ficatului crud ca medicament antianemic și antipernicios (3).

Incercările efectuate în această perioadă, de a izola factorii activi din ficat, au rămas fără rezultat, datorită atît lipsei unei tehnici biologice pentru dozarea activității hematopoetice a extractelor de ficat, cît și cantităților mici de factori activi.

Vitamina B_{12} are un important rol fiziologic și biochimic; ea este un factor de creștere, care intervine în metabolismul celular prin formarea și transportul grupărilor metilice (9, 10) și ia parte la sinteza nucleoproteidelor și a hemoglobinei.

De asemenea, importanța vitaminei B_{12} este demonstrată și de utilizările ei terapeutice, citate în literatura medicală. De la izolarea ei și pînă în prezent, indicațiile clinice principale ale vitaminei B_{12} sînt: anemia pernicioasă (a cărei vindecare specifică justifică din plin locul pe care și l-a cîștigat această vitamină în arsenalul terapeutic modern); bolile sistemului nervos, datorite unei degenerescențe a mielinei (boala Biermer); tulburările hepatice (4, 5), precum și tratamentul formelor de denutriție la tineri și bătrîni (6, 7, 8).

Stabilirea proprietăților fizico-chimice precum și a formulei de constituție (11—17) au fixat definitiv locul pe care îl ocupă vitamina B_{12} în chimie, farmacie și medicină.

In literatura de specialitate se găsesc, sub formă de patente, schemele generale de obținere și de purificare a vitaminei B_{12}, plecînd de la diferite materii prime. Sînt de remarcat, la toate metodele indicate, complexitatea operațiilor, eliminarea utilizării reactivilor chimici, preponderența metodelor fizice (adsorbția, eluția, precipitarea fracționată) și randamentele mici care se obțin.

Principalele materii prime folosite și citate în literatură sînt: lichide de fermentație și micelii de actinomicete (18—26), micelii de microorganisme (26—31), organe de animale (32, 33), făina și solubilizatul de pește (34), gunoaiele de fermentație și nămolul rezultat de la epurarea apelor municipale (35—44).

In această lucrare vom prezenta o metodă de obținere a vitaminei B_{12} din ficatul de cornute, elaborată și pusă la punct în cadrul Intreprinderii chimico-farmaceutice nr. 2 București[1].

In principiu, metoda constă din proteoliza ficatului la cald, în mediu apos, în prezență de substanțe ca: cianură, azotiți, tioglicolat sau metabisulfit de sodiu, care au rolul de a pune în libertate componentele active din formele conjugate ale hidroxicobalaminei cu proteinele și de a stabiliza vitamina disociată. Urmează apoi precipitarea proteinelor în mediu acid, purificarea extractului apos prin adsorbție pe cărbune, eluția cu solvenți selectivi, salefierea, separarea și extracția cu apă acidulată, cianurarea (pentru transformarea tuturor formelor în care se găsește vitamina B_{12} în diciancobalamină), din nou salefiere și extracția alcoolică, urmată de extracția apoasă, după diluare cu cloroform. Au loc apoi transformarea, prin acidulare, a diciancobalaminei în ciancobalamină, cromatografierea pe oxid de aluminiu, eluția și cristalizarea din acetonă apoasă.

Partea experimentală

Ficatul tocat se diluează cu o cantitate de patru ori mai mare de apă și amestecul se încălzește sub agitare, timp de 30—60 de minute, la 70—80°, în prezență de azotit de sodiu 0,25% (g/vol.). Proteinele se precipită în jurul lui pH 5, cu acid acetic 10%. Extractul apos, separat prin filtrare, se agită cu cărbune activ 1%, timp de 30—60 de minute. Cărbunele se spală cu 10—20 volume de apă rece și se eluează, în prezență de azotit de sodiu, cu o soluție de alcool butilic normal 10%, încălzindu-se sub agitare la 60°.

Eluatul hidrobutilic se saturează cu sulfat de amoniu și se separă stratul butilic superior, care conține vitamina B_{12}. Extractul apos se mai extrage încă o dată, prin agitare cu 2—3% alcool butilic, se lasă în repaus și se separă stratul butilic. Extractele butilice reunite se extrag în porțiuni mici cu acid clorhidric n/100, pînă cînd ultimul extract nu se mai colorează. Extractul apos se tratează cu cianură de potasiu sau de sodiu 0,2%, astfel ca pH-ul să fie cuprins între 8 și 8.5 și se mențin în repaus la întuneric cîteva ore. Se saturează apoi cu sulfat de amoniu, iar complexul dicianic al vitaminei B_{12} se extrage cu porțiuni mici de alcool butilic pur, pînă cînd ultima porțiune nu se mai colorează. Extractul butilic se spală cu o soluție saturată de sulfat de amoniu, pînă se obține un lichid incolor. Se adaugă un volum egal de cloroform; complexul dicianic se extrage cu apă, iar extractul apos se spală cu eter, pentru îndepărtarea urmelor de solvenți, eliminînd apoi resturile de eter prin barbotare de aer sub ușoară încălzire pe baie de apă. Soluția apoasă se acidulează cu acid acetic la pH 5—5,5, pentru transformarea complexului dicianic roșu-violet în ciancobalamină roz (vitamina B_{12}).

Soluția apoasă se cromatografiază pe coloană de oxid de aluminiu și se eluează cu acetonă apoasă 50%. Eluatul acetonic se concentrează

[1] Mulțumim pe această cale tov. director Herștig și ing. șef M. Grigorescu din conducerea Intreprinderii chimico-farmaceutice nr. 2, ca și farm. F. Bucur și ing. T. Vulpe, pentru sprijinul acordat la realizarea acestei metode.

în vid pînă la volum redus şi se tratează — picătură cu picătură — cu acetonă pură, pînă cînd apare o opalescenţă. Se lasă la frigider cîteva zile pe pentoxid de fosfor, în atmosferă de acetonă, pînă cînd apar cristale roşii de vitamină B_{12}.

Lucrînd după metoda schiţată mai sus am obţinut, din 34 kg de ficat, 10 mg vitamină B_{12} cristalină.

Înainte de cristalizare s-au efectuat testări microbiologice [1] pe soluţia apoasă cu E. coli 113—3, găsindu-se o concordanţă perfectă cu dozarea fotometrică.

În prezent sînt în curs determinările spectrofotometrice pe cristalele de vitamină B_{12} obţinute.

Concluzii

Pe baza interpretării datelor din literatură s-a pus la punct o metodă de obţinere a vitaminei B_{12} cristaline din ficat.

Metoda este simplă, dă randamente bune şi necesită aparatură şi reactivi accesibili industriei noastre farmaceutice.

BIBLIOGRAFIE

1. RICKES E. L. şi colaboratorii — *Science,* 1948, nr. 107, p. 396—398; nr. 108, p. 134.
2. SMITH E. L. — *Nature,* 1948, nr. 161, p. 638—9; nr. 162, p. 144—5; *J. Pharm. Pharmacol.,* 1950, nr. 2, p. 409—16.
3. MINOT G. R., MURPHY W. P. — *J. Am. Med. Ass.,* 1926, nr. 87, p. 470.
4. DRILL V. A., Mc. CORMICK H. A. — *Proc. soc. exp. Biol. Med.,* 1949, nr. 72, p. 388.
5. GYÖRGY P., ROSE C. S. — *Proc. soc. exp. Biol. Med.,* 1950, nr. 73, p. 372.
6. * * * — *E. Mercks Jahresbericht,* 1953, vol. 67, p. 354—369.
7. CHIOSA L., NEUMANN M. — Vitamine şi antivitamine, Ed. Medicală, Bucureşti, 1955, p. 249.
8. CHEYMOL J. — *Prod. Pharm.,* 1956, nr. 10, p. 725.
9. STEKAL J. A., WEISS K. — *J. Biol Chem.,* 1950, nr. 186, p. 343.
10. DU VIGNEAUD V. C., — *Science,* 1950, nr. 112, p. 267.
11. HODGKIN D., SPILLER R. C. — *Proc. Roy. Soc. Ser. B.,* 1949, nr. 136, p. 609.
12. BRINK N. G., şi colaboratorii — *J. Am. Chem. Soc.,* 1949, nr. 71, p. 1 854.
13. DIEHL H., VAN DER HAAR R. W., SEALOCK R. R. — *J. Am. Chem. Soc.,* 1950, nr. 72, p. 5 312.
14. TRENNER H. R. şi colaboratorii — *J. Am. Pharm. Ass.,* 1950, nr. 39, p. 361.
15. FANTES K. H. şi colaboratorii — *Proc. Roy Soc. Ser. B.,* 1949, nr. 136, p. 592.
16. HODGKIN D. C., PICKWORTH J., ROBERTSON J. H. — *Nature,* 1955, nr. 176, p. 325.
17. BONNETT R. şi colaboratorii — *Nature,* 1955, nr. 176, p. 328.
18. * * * — U.S.P., 2563794, 1951.
19. * * * — U.S.P., 2530416, 1950.
20. * * * — U.S.P., 2595499, 1952.
21. * * * — U.S.P., 2656300, 1953.
22. * * * — British Patent, 687661, 1953.
23. * * * — British Patent, 692803, 1953.
24. PIERCE J. V. şi colaboratorii — *J. Am. Chem. Soc.,* 1949, nr. 71, p. 2 592.
25. LICHTMAN H. şi colaboratorii — *Proc. soc. exp. Biol. Med.,* 1949, nr. 72, p. 643.
26. PERLMAN D., BROWN W. C., LEE S. B. — *Ind. Eng. Chem.,* 1952, nr. 44, p. 2 000.

---

[1] Analizele au fost efectuate în Laboratorul de bacteriologie al Institutului de cercetări antibiotice şi în Laboratorul de analize al Întreprinderii chimico-farmaceutice nr. 2.

27. GARIBALDI J. A., IJICHI K. — *Ind. Eng. Chem.*, 1953, nr. 45, p. 838.
28. GARIBALDI J. A. — *U. S. Bur. Agr. Ind. Chem. A.I.C.*, 1949, p. 254.
29. * * * — U.S.P., 2576932, 1951.
30. HALBROOK E. R., CORDS F., WINTER A. R. — *J. Nutrit*, 1950, nr. 41, p. 55.
31. HODGE N. N., HANSON C. T. — *Ind. Eng. Chem.*, 1952, nr. 44, p. 132.
32. WIJMENGA H. G., — *Chem. Weekblad*, 1949, nr. 45, p. 342.
33. SCHINDLER O., REICHSTEIN T., — *Helv. Chim. Acta*, 1952, nr. 35, p. 307.
34. * * * — *Wastes Eng.*, 1953, nr. 24, p. 399.
35. SOMMER H. — *Vitamine u. Hormone*, 1954, nr. 6, p. 134.
36. SMILEY K. L. — *Ind. Eng. Chem.*, 1951, nr 43, p. 1 380.
37. HOOVER S. R., — *Sewage and. Ind. Wastes*, 1951, nr. 23, p. 167.
38. HOOVER S. R. — *Science*, 1951, nr. 114, p. 213.
39. * * * — British Patent, 705346, 1954.
40. * * * — U.S.P., 2646386, 1953.
41. BERNHOMER K., FRIEDERICH W. — *Angew. Chemie*, 1954, nr. 66, p. 776.
42. FRIEDERICH W. — *Angew. Chemie*. 1953, nr. 65, p. 627.
43. SJOSTROM A. S. — *Acta Chem. Scand.*, 1953, nr. 7, p. 1 036.
44. KLOSA J. — *Die Pharmazie*, 1955, nr. 2, p. 102.
45. TRUFANOV V. A. — *Usp. sovrem. biol.*, 1950, nr. 29, p. 464.

РЕЗЮМЕ

ПОЛУЧЕНИЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ВИТАМИНА $Б_{12}$ ИЗ ПЕЧЕНИ

Г. Михэилеску

Автор описывает метод притотовления витамина B_{12} из печени рогатого скота, выработанный и освоенный на Втором химико-фармацевтическом предприятии в Бухаресте.

Метод доступный, с хорошим выходом (из 34 кг печени было получено 10 мг кристаллического витамина B_{12}), и не требует сложной аппаратуры или дорогих реактивов.

RÉSUMÉ

L'OBTENTION DE LA VITAMINE B_{12} CRISTALLINE EN PARTANT DU FOIE

Gh. Mihăilesco

L'auteur décrit une méthode de préparation de la vitamine B_{12} en partant du foie de bovidés, procédé elaboré et mis au point dans le cadre de l'Entreprise chimico-pharmaceutique No. 2 de Bucarest.

Cette méthode est simple, pourvue d'un rendement satisfaisant (on a obtenu 10 mg de vitamine B_{12} cristalline de 34 kg. de foie) elle ne nécessite pas un dispositif compliqué et non plus de réactifs dispendieux.

SUMMARY

CRYSTALLINE VITAMIN B_{12} OBTAINED FROM THE LIVER

Gh. Mihăilescu

The author describes a method for the preparation of vitamin B_{12} from beef liver, a procedure elaborated and perfected at the Chemo-Pharmaceutic Plant No. 2, Bucharest.

The method is simple and has a satisfactory yield (10 mgms crystalline vitamin B_{12} were obtained from 34 kgms liver) and requires neither complicated apparatuses nor expensive reagents.

ZUSAMMENFASSUNG

HERSTELLUNG VON KRISTALLINEM VITAMIN B_{12} AUS TIERLEBER

Gh. Mihăilescu

Verfasser berichtet über ein Verfahren zur Herstellung von Vitamin B_{12} aus der Leber von Hornvieh. Dieses Verfahren wurde im chemisch-pharmazeutischen Betrieb No. 2 aus Bukarest ausgearbeitet und vervollkommnet.

Das Verfahren ist einfach, zeitigt gute Ergebnisse (aus 34 kg Leber wurden 10 mg kristallines Vitamin B_{12} gewonnen) und erfordert weder komplizierte Apparate noch kostspielige Chemikalien.

CLORAMIN
desinfectant
EXTERN
CLORAMIN
DIRECTIA
GENERALA
FARMACEUTICA

E 2159

REFERALVA

R

Institut. de Documentare Tehnică
BUCUREȘTI
OBMEN - CSERE
VYMENA - WYMIANA
TAUSCH - CMEHA

KAT

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII ȘTIINȚELOR MEDICALE DIN R.P.R.

Országos Müszaki Könyvtár TULAJDONA

6

noiembrie — decembrie 1957

R

EDITURA MEDICALĂ — STR. ARISTIDE BRIAND, 7
BUCUREȘTI

0+5+0

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil: conf. E. PUȘCARU
Redactor responsabil adjunct: farm. ELENA AITEANU
Secretar de redacție: farm. GRAZIELLA BAICU

M E M B R I

Col. farm. dr. C. APREOTESEI, farm. E. BUNEA, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), farm. dr. E. CIONGA, farm. dr. D. GR. CONSTANTINESCU, farm. dr. VIORICA CUCU, farm. M. DUICULESCU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), farm. dr. C. ICHIM (Iași), prof. N. IOANID, prof. P. IONESCU STOIAN, prof. I. MANTA (Cluj), prof. L. MÁRTONFI (Tg. Mureș), prof. AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, prof. GH. NICULESCU, farm. dr. N. POPOVICI, farm. G. RÁCZ (Tg. Mureș), farm. dr. N. STANCIU, dr. MAGDA TIMAR, conf. E. TRANDAFIRESCU, farm. D. TUDORAN, farm. I. VOICULESCU (Timișoara)

E D I T U R A   M E D I C A L Ă
Str. Aristide Briand nr. 7
Telefoane: 3.61.06 — 6.48.89 — 3.15.89
București

Országos Műszaki Könyvtár TULAJDONA

FARMACIA

REVISTĂ A SOCIETĂŢII ŞTIINŢELOR MEDICALE

Redacţia: Bucureşti, Str. Progresului nr. 8 — Telef. 4.10.82

ANUL V NOIEMBRIE 6 DECEMBRIE 1957

SUMAR

Pag.

Profesorul CRISTIAN MAIOROVICI 483

Farm. ing. H. BERAL, farm. S. PĂTRAŞCU — Rezultate obţinute în acţiunea de perfecţionare şi specializare a farmaciştilor . . . 485

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Prof. AL. SILBERG, farm. D. TEFAS, farm. I. SIMITTI, E. UJVARY, Cluj — Contribuţii la prepararea 2-clor-T.B.1 şi a 2-clor-novocainei 491

Conf. E. PUŞCARU, farm. B. MARINO, dr. V. MUREŞAN, dr. M. SIMIONOVICI — Contribuţii la controlul produselor arsenobenzolice . 495

Prof. D. ŞTEFĂNESCU, farm. N. ŢUCHEL, farm. E. LENHARDT — Contribuţii la studiul coloraţiei soluţiilor de novocaină şi toxicitatea acestora 501

Farm. PAULINA GRINŢESCU, farm. ELENA DEMETRESCU — Folosirea metodelor complexonometrice la analiza medicamentelor . . . 508

Farm. dr. M. STERESCU, farm. M. DOBROVICI — Dozarea fotometrică a isacenului 522

Farm. I. GRECU, farm. I. BUCERZAN, Cluj — O nouă metodă colorimetrică pentru determinarea cantitativă a sodiului 528

TEHNICĂ. RAŢIONALIZAREA MUNCII

Farm. dr. P. GOTTERBARM, Timişoara — Prepararea unei soluţii apoase stabile de luminal 534

Farm. dr. N. STANCIU, farm. dr. A. OPARI, farm. dr. CONSTANŢA ISBĂŞESCU, farm. ing. H. BERAL — Prepararea medicamentelor injectabile 539

Farm. AL. SZANTÕ, farm. V. CREŢU, farm. V. CONSTANTINESCU, Cluj — Aspecte din experienţa farmaciilor din Regiunea Cluj în domeniul preparării soluţiilor injectabile (continuare) 549

MEDICAMENTELE NOASTRE

Chimist GH. HAVAŞ — Medicamente noi de sinteză realizate în Institutul de cercetări chimico-farmaceutice 557

RECENZII. REFERATE. NOTE

ACTIVITĂŢI ŞTIINŢIFICE

Profesorul Cristian Maiorovici

Intregul corp farmaceutic a rămas consternat în fața dispariției atît de neașteptate și în plină putere de creație a colegului nostru, profesorul Cristian Maiorovici, care s-a stins din viață la 28 august 1957.

Plecarea dintre noi pentru totdeauna a acestui dascăl și eminent cercetător lasă un gol adînc în profesiunea farmaceutică din țara noastră.

Cristian Maiorovici s-a născut în comuna Panciu, la 31 iulie 1908. Cursurile primare și apoi cele secundare le-a urmat la Focșani. După terminarea liceului, s-a înscris la Facultatea de farmacie din Iași, obținînd în 1938 licența în farmacie.

La 1 octombrie 1933 este numit asistent la Laboratorul de chimie generală al Facultății de farmacie din Iași, unde a funcționat pînă în 1935, cînd este transferat la Facultatea de farmacie din București, la Laboratorul de chimie farmaceutică organică de sub conducerea profesorului Alexandru Ionescu-Matiu.

In 1940, Cristian Maiorovici obține titlul de doctor în farmacie cu mențiunea „Magna cum laude", iar în 1948 este înaintat șef de lucrări la Catedra de chimie farmaceutică anorganică și analitică.

In 1949 este numit conferențiar și transferat la Facultatea de farmacie din Cluj, la Catedra de chimie farmaceutică, unde a funcționat pînă la sfîrșitul vieții sale.

Pentru meritele sale deosebite în activitatea didactică și științifică, Cristian Maiorovici este înaintat în 1957 profesor șef de catedră.

Fiind un pasionat cercetător în domeniul chimiei farmaceutice, profesorul Cristian Maiorovici a obținut multiple și însemnate realizări pentru știința farmaceutică romînească.

Numeroasele lucrări științifice din domeniul chimiei organice, anorganice și farmaceutice, dintre care cităm: Prepararea cărbunilor activi din sîmburi de fructe ; Analiza cu raze ultraviolete a formelor

farmaceutice conținînd sulfamide; Identificarea și dozarea unor medicamente cu aldehida glutaconică; Contribuții la studiul tiosemicarbazonelor antituberculoase; Prepararea unui ulei radioopac; Despre unii dezinfectanți cuaternari de amoniu de tip zefirol etc.

Înzestrat cu o mare putere de muncă, profesorul Cristian Maiorovici s-a remarcat nu numai pe tărîmul învățămîntului și al cercetării științifice, ci și ca un neobosit luptător pentru ridicarea profesiunii care i-a fost atît de dragă.

În calitate de inspector general al Direcției farmaciilor din Ministerul Sănătății și-a atras stima și simpatia farmaciștilor, atît prin corectitudinea sa, cît și prin competința cu care dădea rețelei îndrumările tehnice necesare.

De asemenea, timp de 5 ani, Cristian Maiorovici a colaborat la redactarea „Buletinului de științe farmaceutice" din Romînia.

Pentru meritele profesionale și activitatea sa științifică a fost ales membru în Comitetul de conducere al Secției de farmacie pe țară din Societatea științelor medicale, în cadrul căreia a militat pentru ridicarea prestigiului profesiunii noastre și pentru întărirea conținutului științific al muncii farmacistului.

Ca membru al Colegiului de redacție al revistei „Farmacia" s-a încadrat cu entuziasm în munca redacțională, acordînd revistei un sprijin susținut și permanent, atît prin îndrumările date, cît și prin lucrările publicate, de o înaltă ținută științifică.

Colaborator activ la Farmacopeea romînă, ediția a VII-a, a contribuit la redactarea monografiilor de chimie farmaceutică și, ca membru al Comitetului Farmacopeei din Sfatul medical științific, și-a continuat neobosit activitatea în această direcție, chiar după apariția ultimei ediții.

Astăzi, cînd profesorul Cristian Maiorovici nu mai este printre noi, avem datoria să-i cinstim memoria printr-o muncă hotărîtă și perseverentă, pusă în slujba ridicării profesiunii noastre, pe care el a îndrăgit-o și a sprijinit-o cu abnegație și devotament pînă în ultima clipă a vieții sale.

Rezultate obținute în acțiunea de perfecționare și specializare a farmaciștilor

Farm. ing. H. Beral, farm. S. Pătrașcu

Schimbările profunde care au avut loc în țara noastră au condus, în ultimii ani, și la transformarea structurală a muncii desfășurate în sectorul farmaceutic. Consfătuirea farmaciștilor de la Cluj (mai 1955), Zilele medicale de la Timișoara (august 1955 și iulie 1956), Consfătuirea pe țară a farmaciștilor, organizată de Direcția generală farmaceutică (octombrie 1955) și Zilele farmaceutice de la Tg. Mureș (decembrie 1956), au demonstrat cu prisosință acest nou suflu care a început să străbată în profesiunea noastră.

Într-adevăr, se caută să se creeze mereu condiții tot mai favorabile pentru apropierea muncii farmacistului de un conținut științific corespunzător pregătirii sale universitare. În acest sens, se urmărește ca terminarea cursurilor facultății și trecerea absolventului în munca din oficină să nu însemne întreruperea climatului științific propriu universității, ci continuarea lui, prin transpunerea în practică a cunoștințelor însușite și, mai ales, prin imprimarea unui suport științific muncii efectuate de farmacist.

Pentru toți farmaciștii, și în special pentru cei care au terminat mai demult facultatea, este foarte clară necesitatea imperioasă a reîmprospătării continue a cunoștințelor lor, impusă de progresele imense făcute de științele medicale și farmaceutice în ultimii ani. De exemplu : receptura cu antibiotice implică unele metode de preparare pe care mulți dintre farmaciști nu le-au învățat în timpul facultății ; terapia care folosește elementele radioactive ridică noi și variate probleme ; rezolvarea incompatibilităților de tot felul necesită îmbogățirea permanentă a pregătirii profesionale a farmacistului și documentarea acestuia asupra proprietăților fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase.

Pe de altă parte, exigența mereu crescută pentru un medicament de bună calitate a determinat organizarea laboratoarelor de control, cabinetelor și meselor de analiză și, bineînțeles, pregătirea unor cadre specializate pentru analiza medicamentelor.

Iată, deci, o serie întreagă de motive care demonstrează suficient necesitatea ridicării continue a nivelului profesional al farmacistului de astăzi, a cărui menire nu este numai să execute mecanic

ceea ce i se prescrie, ci şi aceea de a desfăşura o activitate creatoare, puternic legată de ştiinţă.

Îmbogăţirea cunoştinţelor, ridicarea nivelului profesional, întărirea simţului de răspundere, contactul mai strîns cu ştiinţa, sînt realizate cu succes în ţara noastră cu ajutorul Institutului pentru specializarea şi perfecţionarea medicilor şi farmaciştilor (I.P.S.M.F.).

Catedra de tehnologie farmaceutică şi analiza medicamentelor din cadrul acestui Institut a luat fiinţă în aprilie 1954, o dată cu primul curs de specializare a farmaciştilor-analişti, răspunzînd necesităţii sectorului farmaceutic de a pregăti temeinic cadre pentru cabinetele şi laboratoarele de control al medicamentelor.

În condiţii destul de grele, lucrînd în sălile Laboratorului central pentru controlul medicamentelor, folosind vesela şi utilajul acestuia, Catedra a reuşit să pregătească pentru început un număr de 20 de farmacişti analişti.

Programa analitică a fost întocmită chiar în timpul desfăşurării cursului, dat fiind că în ţara noastră nu existase o experienţă în acest domeniu. La îmbunătăţirea continuă a programei analitice au contribuit în mare măsură şedinţele lunare de analiza muncii, în cadrul cărora s-au discutat diferitele aspecte ale activităţii depuse.

Discuţiile purtate în şedinţa care a avut loc la încheierea primului curs au condus la concluzia că durata de 4 luni a cursului trebuie prelungită la cel puţin 6 luni, pentru a asigura farmaciştilor o pregătire temeinică în problemele de control analitic şi o orientare justă în interpretarea rezultatelor şi întocmirea buletinului de analiză.

Pe baza acestor constatări, conducerea Institutului pentru specializarea şi perfecţionarea medicilor şi farmaciştilor şi-a însuşit punctul de vedere al Catedrei, astfel încît cursul următor, care a început la 1 ianuarie 1955, a fost planificat pentru o durată de 6 luni, întocmindu-se programa analitică corespunzătoare acestei prelungiri. În consecinţă, au fost dezvoltate unele discipline şi au fost introduse altele noi, considerate importante, folosindu-se în acest scop experienţa rezultată prin desfăşurarea primului curs.

În septembrie 1955, tot în cadrul Catedrei noastre, a luat fiinţă un curs de organizare farmaceutică, la care au participat farmacişti şefi de regiune, directori de oficii farmaceutice regionale şi inspectori ai Direcţiei generale farmaceutice. Pe lîngă noţiunile de organizare şi planificare predate la acest curs, un rol foarte important l-au avut reîmprospătarea cunoştinţelor de tehnologie farmaceutică şi lucrările practice de control al medicamentelor, menite să constituie un preţios ajutor în munca dusă de organizatorii farmaceutici pentru îmbunătăţirea calităţii medicamentelor preparate în farmacie. Acest curs a avut o durată de 2 luni şi a fost frecventat de 20 de farmacişti.

Al treilea curs de specializare, tot cu 20 de cursanţi şi cu o durată de 6 luni, a început în ianuarie 1956.

În anul 1956, Catedra noastră a propus lărgirea activităţii sale prin introducerea de noi cursuri. Ca urmare a aprobării obţinute din partea conducerii I.P.S.M.F., pentru anul şcolar 1956—1957 au

fost planificate un curs de specializare a farmaciştilor în analize fizico-chimice şi controlul medicamentelor, cu o durată de 6 luni şi cu un număr de 18 cursanţi, şi două cursuri de perfecţionare în tehnologie farmaceutică, cu o durată de 3 luni şi cu participarea a cîte 20 de cursanţi.

În ce priveşte programa analitică a cursului de specializare cu durata de 6 luni, acesta cuprinde săptămînal cîte 20 ore de lucrări practice şi 12 ore de cursuri şi seminare din materiile de specialitate. Se studiază : chimia analitică calitativă şi cantitativă, calcule matematice în chimie, analiza elementară şi funcţională organică, analiza plantelor medicinale, controlul medicamentelor şi analiza preparatelor farmaceutice, toate aceste materii fiind predate, la un înalt nivel ştiinţific, de specialişti din domeniul respectiv. Fiecare capitol din partea teoretică este urmat de un seminar, iar în cadrul lucrărilor practice asistenţii îi ajută pe cursanţi să-şi însuşească tehnica analizelor şi verifică în ce măsură aceştia înţeleg metodele pe care le aplică.

Faţă de pregătirea teoretică sistematizată şi de un înalt nivel de care beneficiază cursanţii, pregătirea practică prezintă unele lipsuri, rezultate din insuficienţa bazei materiale, care însă vor fi lichidate la cursurile viitoare.

În acest sens, se impune amenajarea laboratorului Catedrei de tehnologie farmaceutică şi controlul medicamentelor în acelaşi local cu Institutul de cercetări farmaceutice şi controlul medicamentelor pentru ca Institutul, care este baza de învăţămînt a Catedrei noastre, să poată sprijini în viitor şi lucrările practice.

În ce priveşte cursurile de perfecţionare, acestea se desfăşoară în condiţii destul de bune, atît în ceea ce priveşte expunerile teoretice urmate de seminare, cît şi lucrările practice.

Programa analitică a acestor cursuri prevede reîmprospătarea cunoştinţelor, insistîndu-se în special asupra metodelor noi şi a progreselor înregistrate în ultimii ani în domeniul tehnologiei farmaceutice şi al chimiei analitice. De asemenea, s-au introdus o serie de cursuri de cultură generală farmaceutică ca : structura materiei, elemente radioactive, izotopi radioactivi şi folosirea lor în medicină, noţiuni noi de toxicologie şi farmacodinamie, cercetări recente în domeniul extracţiei vegetale, medicamente noi de sinteză etc.

Cursurile teoretice de tehnologie farmaceutică şi chimie analitică sînt urmate de un număr de cîte 15 şedinţe de lucrări practice. Astfel, la tehnologie farmaceutică se execută o serie de prescripţii frecvent întîlnite în practică care se interpretează în lumina celor mai noi cercetări ; de asemenea, se elaborează şi se discută diferite formule cu antibiotice, suspensii, emulsii, unguente, colire ; se efectuează prepararea soluţiilor injectabile de PAS, novocaină, glucoză, zahăr invertit etc., izotonizarea soluţiilor injectabile şi a colirelor, prescripţii cu incompatibilităţi etc.

La lucrările practice de chimie analitică, cursanţii încep cu analiza pe cale necunoscută a unor săruri (cation + anion), trecînd apoi la analize funcţionale, analize de substanţe conform prevederilor Farmacopeei şi identificări de substanţe în formule magistrale. Cele

30 de ședințe de lucrări prevăzute în programă reușesc să dea cursanților o bună orientare și suficiente cunoștințe practice.

În afară de această activitate, Catedra noastră a inițiat o serie de cinci cursuri de scurtă durată (2 săptămîni) cu farmaciștii din unități, care — pe lîngă scopul de a pregăti pe responsabilii meselor de analiză — îl au și pe acela de a aduce o contribuție la îmbogățirea cunoștințelor necesare practicii de receptură.

Aceste cursuri (absolvite pînă în prezent de un număr de aproximativ 80 de farmaciști) au reușit să trezească în cursanți gustul pentru preocupări științifice și să stimuleze progresul tehnic prin ridicarea nivelului profesional al acestora.

Asemenea cursuri pentru responsabilii meselor de analiză au fost organizate și coordonate de Catedra noastră nu numai în Capitală, ci și în alte centre din țară (Ploești, în 1955). Este regretabil, însă, că această inițiativă s-a limitat numai la cazul menționat, fără a mai fi continuată și în alte localități.

În ceea ce privește programa analitică a acestor cursuri s-a prevăzut ca lucrările practice să fie axate pe cercetarea elementelor necunoscute, procedeu care s-a dovedit că determină o stimulare imediată a interesului cursanților pentru activitatea științifică.

Dificultatea de a sistematiza un material extrem de bogat, care urma să fie expus într-un timp destul de scurt și de a îmbrățișa în cadrul celor 12 ședințe toate problemele legate de tematică, a reușit să fie în cea mai mare parte înlăturată datorită eforturilor depuse, obțînîndu-se rezultate mulțumitoare.

Majoritatea acestor cursuri s-au adresat farmaciștilor practicieni ; la unele din ele, însă, au luat parte și farmaciști din rețeaua de îndrumare și control. De aceea, în afara programei analitice, s-a insistat și asupra analizelor organoleptice a formelor farmaceutice, asupra prelevării probelor și interpretării buletinelor de analiză.

La sugestia unor cadre didactice din colectivul Catedrei, parte din absolvenții cursurilor de specializare au organizat la rîndul lor instructaje pentru responsabilii meselor de analiză. Programul de predare a fost elaborat de Catedra noastră, în colaborare cu cinci-opt cursanți recrutați din responsabilii meselor de analiză din farmacii (Iași, Craiova, Constanța etc.).

Este cazul să menționăm greutatea pe care o constituie pentru cursanți lipsa unui manual tipărit. În acest sens, trebuie subliniat marele ajutor dat de Oficiul farmaceutic Capitala prin multiplicarea unor tabele care sistematizează mersul analizei cationilor și anionilor. Desigur, colectivul Catedrei va căuta să mai elaboreze o serie de fișe, pe care să le multiplice și să le pună la dispoziția cursanților.

În ce privește selecționarea cadrelor pentru cursurile de perfecționare și specializare, ea este făcută de către Direcția generală farmaceutică, la propunerea regiunilor. Catedra noastră a arătat necesitatea ca pentru cursurile de perfecționare să se recruteze cadre cu o vechime de cel puțin 8—10 ani de la absolvirea facultății, iar pentru specializare, cadre mai tinere avînd o vechime de 3—6 ani de la terminarea facultății. În general, aceste propuneri au fost ținute în seamă, uneori însă la cursurile de specializare s-au prezentat și far-

macişti cu o vechime de 15—20 de ani, ceea ce reprezintă un impediment, atît pentru ei, cît şi pentru corpul didactic, deoarece determină — într-o primă perioadă — o scădere a nivelului ştiinţific al cursului.

De asemenea, la selecţionarea cadrelor pentru cursul de specializare nu s-a ţinut totdeauna seama de viitorul loc de muncă al acestora; astfel, au fost recrutaţi pentru cursurile de specializare farmacişti care lucrează în localităţi unde nu vor fi înfiinţate laboratoare de control, şi invers.

Majoritatea absolvenţilor cursului de specializare au fost repartizaţi la cabinetele şi laboratoarele regionale de control al medicamentelor. Astfel, din cei 60 de absolvenţi ai primelor trei cursuri, 26 lucrează în laboratoarele regionale, 8 în laboratoarele Institutului de cercetări farmaceutice şi controlul medicamentelor, 5 în cabinetele de analiză, iar restul în farmacii, mulţi dintre ei depunînd o susţinută activitate ştiinţifică şi de stimulare a colegilor lor.

Activitatea absolvenţilor cursurilor de specializare care lucrează în reţeaua de control a fost urmărită concomitent cu activitatea cabinetelor şi laboratoarelor, dîndu-li-se îndrumări, atît la locul de muncă, cît şi prin corespondenţă. Nu se poate spune acelaşi lucru despre urmărirea activităţii farmaciştilor care au absolvit cursurile de perfecţionare. Deşi poate că aceasta este o problemă care depăşeşte atribuţiile Catedrei, totuşi credem că menţinerea unei legături permanente cu absolvenţii ar contribui la valorificarea cunoştinţelor însuşite de ei în timpul cursurilor.

De asemenea, considerăm că activitatea începută la cursurile I.P.S.M.F. trebuie continuată de farmacişti la locul lor de muncă. Multora dintre ei li s-a redeschis gustul de a consulta mai des literatura de specialitate sau chiar acela de a pregăti comunicări sau referate în cadrul Secţiei de farmacie din Societatea ştiinţelor medicale, unde munca lor este apreciată. Astfel, la cercurile de referate din Capitală s-au prezentat comunicări şi referate care fuseseră elaborate de unii din farmacişti în timpul desfăşurării cursurilor Institutului pentru specializarea şi perfecţionarea medicilor şi farmaciştilor.

În orice caz, cei care cunosc situaţia din farmaciile noastre îşi dau seama foarte bine de deosebirea care există între absolvenţii cursurilor de perfecţionare sau de iniţiere şi ceilalţi colegi ai lor. Cunoştinţele mai bogate, posibilitatea de orientare într-o problemă ştiinţifică, activitatea la masa de analiză sau în cadrul Societăţii ştiinţelor medicale, siguranţa şi încrederea în propriile forţe, toate acestea denotă rezultatele pozitive ale cursurilor.

Tocmai aceste rezultate fac să apară şi mai evident faptul că numărul de cursuri nu este suficient şi că ele au fost urmate de prea puţini farmacişti. Ţinînd seama că ridicarea nivelului profesional este o problemă de bază a sectorului nostru, considerăm că trebuie căutate toate mijloacele de a se da posibilitatea unui număr cît mai mare de farmacişti să urmeze cursurile I.P.S.M.F. şi chiar aceea de a se mări numărul de cursuri dintr-un an.

În acest sens, Catedra noastră îşi propune ca în anul 1957—1958 să mărească durata cursului de perfecţionare la 4 luni şi a celor de

specializare la 8 luni, fiind astfel posibilă și predarea materialului didactic la un nivel din ce în ce mai înalt. De asemenea, își propune să organizeze două cursuri cu o durată de 2 luni, pentru perfecționarea analiștilor din cadrul laboratoarelor regionale în procedeele noi de analiză și în metode fizico-chimice. În felul acesta se va ridica și mai mult nivelul tehnico-științific al laboratoarelor regionale și se va întări poziția lor de for metodologic tehnic regional. Totodată, se intenționează și inițierea cîtorva cursuri pentru mesele de analiză.

Una din sarcinile deosebit de importante care mai revine Catedrei noastre este și aceea de a edita diferite materiale documentare (manuale, broșuri, fișe etc.) pentru dotarea farmaciștilor din țară.

Activitatea neobosită desfășurată pînă în prezent și roadele mucii culese de colectivul Catedrei de tehnologie farmaceutică și control al medicamentului ne îndreptățesc să afirmăm că prin cursurile I.P.S.M.F. se aduce o contribuție însemnată ridicării nivelului profesional al farmaciștilor.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПО УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ И СПЕЦИАЛИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТОВ

Х. Берал, С. Пэтрашку

RÉSULTATS OBTENUS DANS L'ACTION DE PERFECTIONNEMENT ET DE SPÉCIALISATION DES PHARMACIENS

H. Beral, S. Pătrașco

RESULTS OBTAINED IN THE ACTION OF POST-GRADUATE TEACHING AND SPECIALIZATION COURSES

H. Beral, S. Pătrașcu

DIE ERGEBNISSE DER AUSBILDUNG UND SPEZIALISIERUNG DER APOTHEKER

H. Beral, S. Pătrașcu

Contribuţii la prepararea 2-clor-T.B.1 şi a 2-clor-novocainei

Prof. Al. Silberg, farm. D. Tefas, farm. I. Simitti, E. Ujvary

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie organică al Facultăţii de farmacie din Cluj

În 1951, Al. Silberg şi D. Tefas au comunicat prepararea 2-clor-4-acetilaminobenzaldehidtiosemicarbazonei (1), iar în acelaşi an T. Turcu a arătat acţiunea bacteriostatică a acestei substanţe (2).

În ultimul timp, T. Turcu a ajuns la următoarele concluzii: „Substanţa are o putere bacteriostatică foarte pronunţată *in vitro*, o toxicitate minimă şi fără importanţă la cobai şi un efect producător de intensă reacţie de apărare din partea organismului tratat, efectul producîndu-se şi asupra a două surse umane uşor streptomicinorezistente".

Aceste rezultate indică posibilitatea verificării clinice a substanţei; bineînţeles, administrarea ei trebuie să fie însoţită de un control zilnic minuţios.

Pe de altă parte, „din cauza creşterii tot mai pronunţată a rezistenţei bacilului Koch faţă de alte remedii, ca: streptomicina, hidrazida acidului izonicotinic, PAS., aplicate în prezent pe o scară mare în clinică, problema noilor substanţe tiosemicarbazonice se impune cu toată seriozitatea" (3).

Toate acestea ne-au determinat să ne ocupăm de obţinerea mai comodă şi cu randamente mai bune a 2-clor-4-acetilaminobenzaldehidtiosemicarbazonei.

Pentru sintetizarea acestei substanţe s-a plecat de la ortonitrotoluen, care era redus la ortotoluidină (1), aceasta se transformă apoi în 4-nitro-2-aminotoluen, după metoda lui Ulmann şi Grether (4); după diazotare şi tratare cu clorură cuproasă, după metoda lui Ulmann şi Wagner (5), se obţine 2-clor-4-nitrotoluenul.

De data aceasta, ni s-a părut mai comod să plecăm de la paranitrotoluen (I), deoarece acesta este o materie primă ieftină care prin tratare cu pentaclorură de stibiu trece în 2-clor-4-nitrotoluen (II); randamentul minim obţinut a fost de 80—90% raportat la paranitrotoluen (6).

Totuşi, deoarece pentaclorura de stibiu este o substanţă mai greu accesibilă şi necesară în cantităţi mari (ea avînd rolul de halogenant), ni s-a părut interesant să încercăm a pune la punct o halogenare

directă, în prezență de triclorură de stibiu și clorură ferică, care joacă rolul de catalizatori (7).

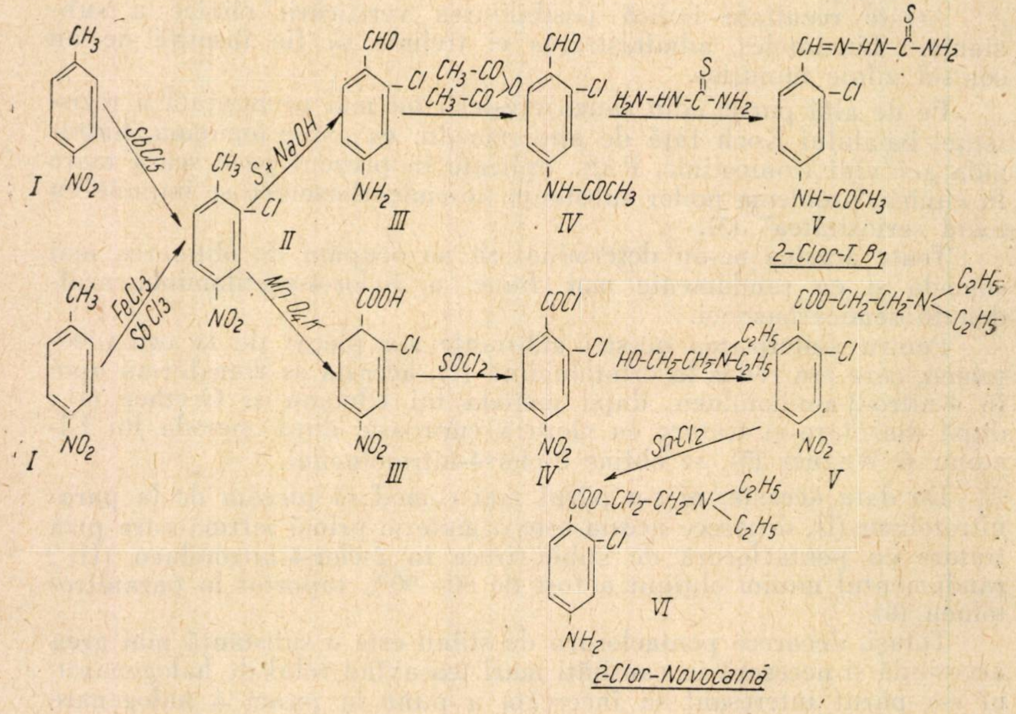
După mai multe încercări, am reușit să stabilim condițiile de clorurare și cantitățile necesare de catalizatori, reducînd astfel operațiile de sintetizare și realizînd randamente de peste 95%.

Procesul de sintetizare este continuat prin transformarea 2-clor-4-nitrotoluenului, după metoda lui Geigy, în 2-clor-4-aminobenzaldehidă (III); prin acetilare, aceasta trece în 2-clor-4-acetilaminobenzaldehidă (IV), din care, prin tratare cu tiosemicarbazidă, rezultă 2-clor-4-acetilaminobenzaldehidtiosemicarbazona (V).

2-clor-4-nitrotoluenul obținut prin metoda indicată mai sus este în același timp și materia primă pentru sintetizarea 2-clor-novocainei; oxidată cu permanganat de potasiu în mediu alcalin, această substanță trece în acid 2-clor-4-nitrobenzoic (III), apoi — prin tratare cu clorură de tionil — se transformă în clorura de acid (IV) care, împreună cu dietilaminoetanol formează esterul respectiv (V); prin reducerea esterului cu clorură stanoasă se obține 2-clor-novocaina (VI).

Mai puțin toxică, această substanță este în schimb de zece ori mai activă decît novocaina, posedînd chiar proprietăți bacteriostatice (8). Produsul a fost sintetizat la noi în țară tot de Al. Silberg și D. Tefas (9) dar noi am ales aceeași cale pentru obținerea ei ca și pentru 2-clor-T.B.1, fapt care deosebește mersul sintezelor noastre.

Redăm mai jos schema de sintetizare a celor două produse al căror punct de plecare este același: paranitrotoluenul.



Partea experimentală

1. *2-clor-4-nitrotoluenul.* 10 g paranitrotoluen se tratează cu 22 g pentaclorură de stibiu, iar amestecul se încălzește pe baia de apă. Se observă că, pe măsură ce temperatura se ridică, are loc o reacție energică; aceasta duce la lichefierea masei și degajarea puternică de acid clorhidric. Se menține pe baia de apă pînă la completa degajare de acid clorhidric, apoi se răcește și se spală cu acid clorhidric diluat, cînd se depune substanța impură. Se filtrează, se spală filtrul cu o cantitate mai mare de acid clorhidric și apoi, pentru a asigura o cît mai completă îndepărtare a stibiului, se antrenează cu vapori de apă. După recristalizare din alcool apos, se obțin cristale albe aciculare cu p. t. 64—65^0.

2. *2-clor-4-nitrotoluenul.* Într-un balon de cca. 250 cm^3, prevăzut cu un refrigerent de aer și un tub de barbotare în formă de pîlnie, se introduc 50 g paranitrotoluen în prezența catalizatorilor : triclorură de stibiu (5 g) și clorură ferică sublimată (5 g). Se trece un curent puternic de clor timp de $1^1/_2$ oră, balonul fiind încălzit pe baia de apă la temperatura de 50—60^0. După acest timp, greutatea balonului crește cu 22 g. Produsul de reacție se toarnă într-un litru de apă și se antrenează cu vapori de apă. Se obțin cca. 62 g de produs cu p. t. 62—63^0, care recristalizează din alcool, avînd p. t. 65—67^0. Randament = 98%.

2-clor-4-aminobenzaldehida. Se încălzesc 9,3 g floare de sulf cu soluție apoasă de hidroxid de sodiu 10,8 : 80, pînă cînd sulful trece în soluție. Se adaugă apoi 12,5 g 2-clor-4-nitrotoluen (dizolvat la cald în 60 ml alcool) și se fierbe totul timp de 2—3 ore. După antrenarea cu vapori de apă a alcoolului și a diferitelor produse de reacție, se răcește bine lichidul din balon și se extrage cu eter. Soluția eterică este concentrată la 25 ml și lăsată să se evapore pe o sticlă de ceas, cînd depune o substanță galbenă cu p. t. 42^0.

4-acetilamino-2-clorbenzaldehida. Se tratează 3 g 4-amino-2-clorbenzaldehidă cu un exces de anhidridă acetică (cca. 15 ml) și cu 1—1,5 g acetat de sodiu anhidru ; se încălzește timp de 5—10 minute pe baia de apă și se toarnă în 200—300 ml apă. După filtrare, produsul se recristalizează din alcool apos, obținîndu-se cristale gălbui cu p. t. 156^0.

4-acetilamino-2-clorbenzaldehidtiosemicarbazona. Se tratează 0,73 g 4-acetilamino-2-clorbenzaldehidă dizolvată la cald în 50 ml alcool 50%, cu o soluție conținînd 0,345 g tiosemicarbazidă în 30 ml apă caldă ; soluțiile, filtrate în prealabil pentru a fi perfect clare, rămîn în contact 2—3 ore după care se filtrează. Substanța se obține prin recristalizare din alcool apos, avînd p. t. 249—251^0 (cu descompunere).

Acidul 2-clor-4-nitrobenzoic. Într-o suspensie încălzită la 70^0, conținînd 30 g 4-nitro-2-clortoluen în 5 litri apă, se adaugă 20 g hidroxid de potasiu ; se tratează, în porțiuni și sub agitare, cu 56 g permanganat de potasiu dizolvate într-un litru de apă, pînă la decolorare. Se evaporă filtratul într-o capsulă pe baia de apă, pînă la un volum de cca. 500 ml și se acidulează cu acid clorhidric. Prin recristalizare din apă, se obțin ace avînd p. t. 140—142^0.

Clorura de 4-nitro-2-clorbenzoil. Se tratează 5 g acid 4-nitro-2-clorbenzoic cu 15—20 ml clorură de tionil, se fierbe pe baia de apă pînă la dizolvare completă, apoi se îndepărtează excesul de clorură de tionil. Se obţine un lichid vîscos care nu cristalizează.

4-nitro-2-clorbenzoildietilaminoetilester. 5 g din clorura acidului 4-nitro-2-clorbenzoic sînt tratate cu 3 g dietilaminoetanol, cînd are loc o reacţie puternică. Prin adăugare de benzen şi frecare cu o baghetă, se obţine produsul de condensare cristalin, care se recristalizează din benzen, avînd p. t. 125—130⁰.

Clorhidratul de 4-amino-2-clorbenzoat de dietilaminoetanol. Se tratează 6 g staniu (dizolvate pe baia de apă în 40 ml acid clorhidric) cu 4 g ester 2-clor-4-nitrobenzoic al dietilenaminoetanolului (dizolvat în 25 ml acid acetic glacial). Se fierbe 1—$1^1/_2$ oră, apoi se diluează cu apă şi se precipită cu hidrogen sulfurat ; se concentrează la vid pînă la cristalizare. După filtrare şi uscare, substanţa are p. t. 175—176⁰.

BIBLIOGRAFIE

1. SILBERG AL., TEFAS D. — *Bul. Acad. R.P.R.*, Filiala Cluj, 1951, nr. 1—2, p. 239.
2. TURCU T. — *Bul. Acad. R.P.R.*, Filiala Cluj, 1951, nr. 1—2, p. 243.
3. TURCU T. — *Bul. Acad. R.P.R.*, Filiala Cluj, 1954.
4. ULMANN F., GRETHER — *Berichte*, 1902, nr. 35, p. 337.
5. ULMANN F., WAGNER — *Liebigs Annalen der Chemie*, 1904, nr. 355, p. 360.
6. WACHENDORFF — *Liebigs Annalen der Chemie*, 1854, nr. 185, p. 273; *Berichte*, 1884, nr. 17, p. 534.
7. CAVILL K. W. G. — *Soc. Ind.*, 1946, nr. 65, p. 124.
8. HENRY Q. MARKS şi colaboratorii — *Chemisches Zentralblatt*, 1950, vol. 1, p. 92.
9. SILBERG AL., TEFAS D. — *Bul. Acad. R.P.R.*, Filiala Cluj, 1952, nr. 1—2.

Articol primit în redacţie în noiembrie 1954

РЕЗЮМЕ

К ПРИГОТОВЛЕНИЮ 2-ХЛОР-Т.Б.1 И 2-ХЛОРНОВОКАИНА

А. Зильберг, Д. Тефас, И. Симитти, Е. Уйвари

Авторы приводят новые данные в области приготовления 2-хлор-Т.Б.1 и 2-хлорновокаина, которые были раньше синтезированы некоторыми из них.

В работе излагаются принципы и методика, примененная при синтезировании этих двух веществ на основе паранитротолуола.

RÉSUMÉ

CONTRIBUTIONS À LA PRÉPARATION DU CHLORE T.B.1 ET DE LA 2-CHLORE-NOVOCAÏNE

Al. Silberg, D. Tefas, I. Simitti, E. Ujvary

Contributions personelles ajoutées par les auteurs à la préparation du 2 chlore-T.B.1 et de la chlore-novocaïne, substances qui ont été déjà synthétisées par certains d'entre eux.

On expose dans ce travail les principes et la technique de travail, appliquée dans la synthèse de ces deux substances, ayant comme point de départ le paranitrotoluène.

SUMMARY

CONTRIBUTIONS TO THE PREPARATION OF 2-CHLOR-TB_1 AND 2-CHLOR-NOVOCAIN

Al. Silberg, D. Tefas, I. Simitti, E. Ujvary

The authors present their personal contributions to the preparation of 2-Chlor-TB_1 and 2-chlor-novocain. These compounds bave been synthetized by some of the authors in the past.

The present paper relates the principles and working-method applied in the synthesis of these two substances, starting from paranitrotoluene.

ZUSAMMENFASSUNG

BEITRÄGE ZUR HERSTELLUNG DES 2-CHLOR-TB_1 UND DES 2-CHLOR-NOVOKAINS

Al. Silberg, D. Tefas, I. Simitti, E. Ujvary

Die Verfasser schildern ihren persönlichen Beitrag in der Herstellung des 2-Chlor-TB_1 und des 2-Chlor-Novokains, die schon früher von ihnen synthetisiert wurden.

In der vorliegenden Arbeit werden die Grundsätze und Arbeitsmethoden beschrieben die bei der vom Paranitrotoluen ausgehenden Synthese dieser beiden Substanzen angewandt wurden.

Contribuţii la controlul produselor arsenobenzolice

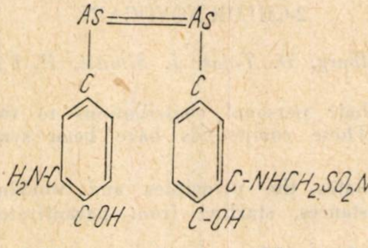
Conf. **E. Puşcaru**, farm. **B. Marino**, dr. **V. Mureşan**, dr. **M. Simionovici**

În literatura mondială există numeroase lucrări cu privire la controlul produselor arsenobenzolice, problemă care a preocupat şi pe unii cercetători din ţara noastră.

Dată fiind diversitatea produselor arsenobenzolice din import care se întrebuinţează la noi în tratamentul antiluetic, ca şi metodica diferită de control fizico-chimic şi biologic al acestor produse (ceea ce a condus la interpretarea variată a rezultatelor şi la o serie de concluzii contradictorii), am considerat necesar să ne ocupăm în mod special de aceste aspecte. De aceea, în colaborare cu alţi specialişti de la Institutul „Prof. dr. I. Cantacuzino" şi de la Laboratorul central de chimie al Ministerului Forţelor Armate, ne-am propus să stabilim o metodică unică de control, pentru a putea asigura interpretarea justă a rezultatelor analizei.

Produsele arsenobenzolice care s-au importat şi se utilizează la noi sînt de fabricaţie diferită, purtînd diverse denumiri, ca : novarsenol (U.R.S.S.); neosalvarsan (Germania, R.P. Ungară); revival, monovitan (R.P. Ungară) ; spironovan (R. Cehoslovacă); novarsenobenzol (Franţa); neoarsfenamin (S.U.A.); evarsan (Anglia) etc.

După unele Farmacopee și tratate, formula de structură a produsului este :



dihidroxi-4,4'-diamino-3,3'-arsenobenzen-N-metilensulfoxilat de sodiu.

Produsul este oficinal în Farmacopeea internațională și în numeroase alte farmacopee. Farmacopeea U.R.S.S. ediția a VIII-a menționează ca oficinal un produs constituit dintr-un amestec de 3,3'-diamino-4,4'-dioxiarsenobenzolformaldehidsulfoxilat de sodiu și 3,3'-diamino-4,4'-dioxiarsenobenzoldiformaldehidsulfoxilat de sodiu indicînd și greutățile moleculare corespunzătoare acestor produse : 466,15 și 566,22.

Asemenea mențiuni se găsesc și în alte tratate. În realitate, produsul oficinal este un amestec complex, constituit din proporții variabile de mono- și dimetilensulfoxilat de sodiu, ca și de metilenbisulfit de sodiu, avînd un conținut în arsen cuprins între 19 și 20% ; după procedeul de fabricare, acest conținut poate varia între 20 și 25% (teoretic 32,16%).

Explicația acestor date diferite rezidă din faptul că, în cursul fabricării lor, produsele de tip neosalvarsan suferă un proces de polimerizare din care rezultă macromolecule cu dimensiuni foarte variabile, cuprinse între 10 000 și 40 000. S-a dovedit că tocmai această stare macromoleculară este cauza variațiilor de toxicitate și de eficacitate ale diferitelor probe de neosalvarsan sau produse similare.

Ediția a VIII-a a Farmacopeei U.R.S.S. prevede ca novarsenolul să fie păstrat la loc ferit de lumină, în fiole închise, prevăzute cu etichete pe care să se înscrie numărul seriei și data de fabricație, iar în ambalaj să se includă adeverința cu data controlului chimic, biologic și clinic al seriei respective.

Literatura descrie produsul ca o pulbere de culoare galbenă-deschis, uneori cu miros slab de eter etilic, alteori slab aliaceu ; sub acțiunea aerului, colorația pulberii trece spre galben-închis sau chiar portocaliu. Pulberea este ușor solubilă în apă (dînd o soluție limpede de culoare galbenă, cu reacție neutră sau slab alcalină), foarte solubilă în glicerină, puțin solubilă în eter etilic ; soluția lăsată la aer se colorează treptat în portocaliu, apoi trece spre brun, ceea ce denotă și o mărire a gradului de toxicitate, impunînd deci scoaterea produsului din circulație.

În cazul cînd pulberea este prea aderentă de peretele intern al fiolei, iar particulele divers colorate sînt în număr mare față de masa substanței, produsul poate fi considerat suspect de toxicitate. De asemenea, tot în cursul examenului preliminar, este necesar să

cercetăm (prin proba imersiunii în apă) dacă fiolele prezintă sau nu fisuri, deoarece chiar cele mai fine fisuri duc la alterarea în timp scurt a probelor respective.

Controlul chimic al produselor de tip neosalvarsan constă dintr-o serie de reacții de identitate și de puritate, ca și din dozarea cantitativă a arsenului și a sulfului.

Menționăm că tratatele prevăd un conținut minim de arsen de 19% și un conținut maxim de sulf de 12%.

Considerăm, însă, că un control chimic nu poate fi hotărîtor în aprecierea calității unui produs arsenobenzolic, fiind totdeauna necesară completarea acestuia cu determinarea toxicității și chiar a activității specifice pe animale; de asemenea, în cazul importării unui nou produs, controlul trebuie însoțit și de experimentarea clinică, spre a se stabili în primul rînd toleranța pe om.

Așa cum am arătat, medicamentele arsenobenzolice fabricate după diferite brevete sînt însoțite totdeauna de cantități variabile de produse secundare, ceea ce face ca toxicitatea și acțiunea specifică a unui produs să prezinte variații față de etalon. Oricît de riguros s-ar aplica metoda și tehnica de fabricație, aceste variații se ivesc de la o serie la alta. La cauzele amintite se adaugă și posibilitatea ca, în cadrul aceleiași serii de fabricații, să existe o condiționare inegală a fiolelor.

În ce privește controlul biologic, acesta trebuie aplicat la fiecare serie în parte, urmărindu-se concomitent toxicitatea și activitatea specifică a produsului.

Atît controlul toxicității, cît și stabilirea eficacității, se execută în comparație cu un etalon a cărui toxicitate și eficacitate sînt bine determinate. Ținînd seama că antilueticele de tip arsenobenzolic prezintă variații ale structurii chimice, o primă condiție în controlul lor biologic este ca etalonul care se întrebuințează să prezinte aceeași structură chimică cu a produsului de cercetat.

În legătură cu etalonul, este de remarcat că în trecut a fost introdus în uz internațional un standard unic de neoarsfenamin. S-a constatat, însă, că rezultatele comparative ale diverselor produse cu structură chimică diferită, bazate pe standardul unic, nu sînt concludente; de aceea, se impune ca fiecare produs să aibă un standard propriu, iar controlul seriilor să fie făcut în comparație cu standardul respectiv.

Institutul de cercetări farmaceutice și controlul medicamentelor a cerut întreprinderilor producătoare să-i pună la dispoziție, atît metodele de control, cît și o cantitate de substanță controlată din punct de vedere chimic și biologic, pentru a fi folosită ca etalon.

Menționăm că, în lipsa acestor etaloane, s-a procedat în felul următor:

Pentru stabilirea DL_{50} s-au cercetat, cu ajutorul metodei indicate de întreprinderea producătoare, probele controlate în prealabil din punct de vedere chimic. În comparație cu aceste probe, s-a efectuat controlul toxicității pe șoareci și șobolani.

Folosind metoda oficinală sovietică, care dă indicații mai precise și mai detaliate, cercetarea seriilor s-a făcut pe 20—30 de șoa-

reci albi sau 5—15 șobolani, care trebuiau să corespundă anumitor condiții de greutate și de sănătate. Condițiile de standardizare a animalelor, rațiile alimentare, precum și tehnica determinării toxicității arsenobenzolicelor, au fost stabilite de un colectiv instituit în acest scop de către Institutul de cercetări farmaceutice și controlul medicamentelor, împreună cu Institutul „Prof. dr. I. Cantacuzino" și Laboratorul central de chimie al Ministerului Forțelor Armate.

Acest colectiv, alcătuit din E. Pușcaru, V. Mureșan, C. Apreotesei și Al. Pop, a propus următoarele :

1. Pentru toate cazurile în care rezultatele sînt concludente, să se considere suficientă metoda internațională pe șobolan.

2. Pentru cazurile al căror rezultat nu este concludent, să se recurgă la controlul pe șoareci, conform protocolului internațional sau în raport cu indicațiile speciale de control toxicologic ale casei producătoare, dacă acestea sînt cunoscute.

3. Pentru aprecierea reacției animalelor la produsele arsenobenzolice, să se facă etalonarea lor cu un produs standard, care urmează să fie selecționat din preparatele studiate în viitor, sau cu un produs de import ale cărui date toxicologice să fie bine cunoscute.

4. Numărul de fiole care se vor trimite pentru analiză să corespundă nevoilor de titrare și retitrare, în acest sens fiind necesare : 3 fiole din doza I ; 3 fiole din doza II; 2 fiole din doze mai mari.

5. În cazurile neconcludente, titrarea se va repeta în mod obligatoriu după un interval de cel puțin 1 lună, pe animale din altă generație.

6. Numărul de încercări după care se poate da un rezultat considerat definitiv trebuie să se refere la maximum trei serii de experiențe, pe baza mortalității medii (pentru recontrol, vezi pct. 5).

7. Înainte cu 4 zile și în timpul experimentării, hrana animalelor va fi constituită, pe zi și pe individ, din : 20 g ovăz ; 20 g lapte crud ; 20 g pîine ; 5 g morcov crud.

8. În timpul experimentării, temperatura camerei de lucru trebuie să fie cuprinsă între 14 și 20^0.

9. Animalele de experiență trebuie să provină, pe cît posibil, din aceeași crescătorie și să nu fie utilizate de două ori pentru controlul toxicității arsenobenzolicelor.

10. Examenul toxicologic al oricărui produs pe animale să fie completat cu cercetarea clinică confom prescripțiilor internaționale.

După selecționarea animalelor se procedează la administrarea substanței. În acest scop, se face o soluție în concentrație de 2% pentru șoareci și 5% pentru șobolani, din care se administrează intravenos 0,40 mg — 0,45 mg/kilocorp șoarece și 225 mg — 240 mg/kilocorp șobolan. Variațiile de doze indicate în Farmacopee sînt legate de specificul substanței respective, precum și de condițiile locale de lucru, ținînd seama și de modul diferit în care reacționează animalul. După injectare, animalele sînt observate timp de 3 zile pentru șoarece și 6 zile pentru șobolani. Dacă mortalitatea nu trece de 50% pentru șoarece și de 40% pentru șobolani (variații de 20% față de etalon fiind admise), preparatul a cărui toxicitate se cerce-

tează poate fi trecut la controlul clinic, pentru stabilirea toleranței și eficacității specifice la om.

Pe baza acestor principii de lucru, rezultatele laboratoarelor sînt comparabile și deci valabile, iar în caz de contestare, contra-analiza se va face în comun la unul din laboratoare.

Proba clinică va fi executată într-o instituție spitalicească de specialitate. Pentru a putea obține rezultate mai concludente, se va tria un număr de zece bolnavi, cu diagnostic clinic și serologic bine precizat, prezentînd un stadiu al bolii asupra căruia eficacitatea tratamentului este mai evidentă. Considerăm că ar fi mai potrivit pentru acest scop stadiul primar al bolii.

Pentru a exclude cazurile care ar prezenta oarecare contraindicații, se va da o deosebită atenție examenului clinic general, precum și examenelor de laborator.

Acest lucru este necesar spre a nu se confunda fenomenele de intoleranță cauzate de starea individului cu fenomenele produse de preparatul arsenobenzolic. În tot timpul tratamentului bolnavii vor fi ținuți sub observație, iar modul de administrare, atît în ceea ce privește dozarea, cît și intervalul dintre injecții, va fi păstrat cu rigurozitate.

Proba clinică va fi considerată terminată atunci cînd bolnavii supuși tratamentului au primit cantitatea corespunzătoare unei serii.

După ce toate probele au dat rezultate favorabile, produsul prezintă garanția întrebuințării lui. Cu toate acestea, administrarea arsenobenzolicelor este legată de luarea precauțiilor cunoscute, atît din partea medicului, cît și a bolnavului și a căror respectare contribuie la garantarea rezultatelor scontate.

Concluzii

Din cele expuse se desprind următoarele:

— este indicat ca produsele arsenobenzolice importate să fie limitate ca număr, pentru a asigura astfel, pe lîngă un control temeinic, și o bună cunoaștere a comportării și a valorii lor terapeutice.

— ori de cîte ori se intenționează importul masiv al unui produs arsenobenzolic, este necesar ca întreprinderea producătoare să trimită în prealabil probe suficiente, însoțite de probe etalon, pentru efectuarea controlului;

— pentru a avea siguranța unui produs de reală valoare terapeutică, este absolut necesar ca, înainte de a fi trecut în uz curent, el să fie controlat din punct de vedere chimic, biologic și clinic;

— seriile de fabricație expediate unităților sanitare trebuie să fie însoțite de instrucțiuni cu privire la prezentarea substanței și a soluției, evitîndu-se astfel confuziile provocate de aprecierile personale și de diversitatea produselor;

— dat fiind că unele accidente ivite în tratamentul cu arsenobenzolice ar putea proveni din cauze care nu sînt legate de produsul respectiv, ci de nerespectarea normelor de administrare din partea medicului sau de greșita comportare a bolnavului, se impune ca aplicarea tratamentului să se facă după normele preconizate.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Kommentar zum Deutschen Arzneibuch, Editura J. Springer, Berlin, ed. a VI-a, vol. 2, 1928.
2. LEVY J. — Essais et dosage biologiques, Editura Masson et Cie, Paris, 1930.
3. ROTHERMUNDT — *Deutsche Med. Wochenschrift*, 1935, nr. 3, p. 92; idem 1936, nr. 62, p. 647.
4. ZOLOG, COMȘIA — *Clujul medical*, 1936, nr. 17, p. 659.
5. * * * — Codex Medicamentarius gallicus, Paris, ed. a VII-a, 1949.
6. * * * — Pharmacopeea Helvetica, Bern, ed. a V-a, 1941.
7. LA BARRAE, THOMAS J. — Dosages biologiques et contrôle des medicaments, Editura Masson et Cie, Paris, 1947.
8. * * * — *British pharmacopoeia*, Londra, 1948.
9. BALȘ M. — *Revista Societății științelor medicale*, 1950, nr. 6—7, p. 453.
10. * * * — Farmacopeea U.R.S.S., Moscova, ed. a VIII-a, 1952.

РЕЗЮМЕ

К КОНТРОЛЮ АРСЕНОБЕНЗОЛОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Е. Пушкару, Б. Марино, В. Мурешан, М. Симионович

Имея в виду разнообразие импортированных арсенобензоловых препаратов а также разные методы физико-химического и биологического контроля, авторы задались целью установить единый метод контроля для этих препаратов.

На основании экспериментальных исследований авторы устанавливают в этом смысле технические нормы, которые должны применяться при клиническом, биологическом и химическом контроле, в целях определения терапевтической эффективности и отсутствия токсичности этих арсенобензоловых препаратов.

RÉSUMÉ

CONTRIBUTIONS AU CONTRÔLE DES PRODUITS ARSÉNOBENZOLIQUES

E. Pușcaru, B. Marino, V. Mureșan, M. Simionovici

Etant donné la diversité des produits arsénobenzoliques d'importation, ainsi que la méthodique différente de leur contrôle physico-chimique et biologique, les auteurs se sont proposé d'établir un procédé unique de contrôle, concernant ces produits.

Dans ce but on établit, — en s'appuyant sur des recherches expérimentales, — les normes techniques qui doivent être utilisées pour le contrôle chimique, biologique et clinique, en vue de la détérmination de l'éfficacité thérapeutique et du manque de toxicité des arsénobenzols.

SUMMARY

CONTRIBUTIONS TO THE CONTROL OF ARSENOBENZOLIC COMPOUNDS

E. Pușcaru, B. Marino, V. Mureșan, M. Simionovici

Owing to the variety of imported arsenobenzolic compounds as well as to the different procedures of physicochemical and biological control, the authors endeavour to establish a single method for the control of these substances.

To this effect, the technical standards which must be applied in the chemical, biological and clinical control, with a view to determining the therapeutic effectiveness and the lack of toxicity of arsenobenzolic compounds, are established on the basis of experimental investigations.

ZUSAMMENFASSUNG

BEITRÄGE ZUR KONTROLLE VON ARSENOBENZOLDERIVATEN

E. Puşcaru, B. Marino, V. Mureşanu, M. Simionovici

Da die eingeführten Arsenolbenzolderivate sehr verschiedenartig sind und die Methodik der physisch-chemischen sowie biologischen Kontrolle sehr uneinheitlich ist, nahmen sich die Verfasser vor, eine einheitliche Kontrollmethode für diese Substanzen auszuarbeiten.

Auf Grund experimenteller Untersuchungen werden in diesem Sinne die technischen Normen, die bei chemischer, biologischer und klinischer Kontrolle zur Untersuchung der therapeutischen Wirksamkeit und Ungiftigkeit dieser Präparate angewendet werden, festgelegt.

Contribuţii la studiul coloraţiei soluţiilor de novocaină şi toxicitatea acestora

Prof. D. Ştefănescu, farm. N. Ţuchel, farm. E. Lenhardt

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie-fizică al Facultăţii de farmacie din Bucureşti

În soluţiile sterilizate incolore de novocaină, preparate de noi fără aşa-numiţii stabilizanţi, se găsesc : novocaină, acid clorhidric, acid paraaminobenzoic şi dietilaminoetanol, aceste două produse din urmă fiind rezultate, după cum s-a arătat într-o lucrare anterioară, din hidroliză.

Soluţiile apoase ale fiecăreia din componentele amintite sînt complet incolore.

În continuarea cercetărilor noastre (5), ne-am propus să studiem mai întîi cărei cauze se datoreşte colorarea soluţiilor sterilizate de clorhidrat de novocaină şi apoi să cercetăm dacă asemenea soluţii sînt sau nu toxice.

După cum se ştie, fie imediat după sterilizare, fie după un timp mai îndelungat, nu numai soluţiile care conţin componentele de mai sus, dar şi acelea în care s-au adăugat diferite alte substanţe se colorează în galben, această coloraţie datorîndu-se — desigur — unor reacţii între componente.

În condiţiile de preparare şi de conservare a soluţiilor de novocaină, coloraţia nu poate fi atribuită unui fenomen de oxidare, atît datorită imposibilităţii unei asemenea reacţii, cît şi din cauza proprietăţilor N-oxidului de novocaină şi ale N-oxidului de dietilaminoetanol (1,2). Într-adevăr, N-oxidul de novocaină, un produs alb cristalin şi N-oxidul de dietilaminoetanol, un ulei incolor, dau soluţii incolore.

Pentru a confirma imposibilitatea oxidării soluţiilor de novocaină, care — în condiţiile de preparare şi conservare — ar trebui să aibă loc numai prin acţiunea oxigenului molecular, am încercat oxidarea novocainei şi dietilaminoetanolului în soluţii separate şi

în amestecul lor, în curent continuu de oxigen molecular, la rece și la cald.

Puterea oxidantă a N-oxizilor, care se manifestă prin oxidarea sulfitului în sulfat, nu se constată în soluțiile astfel tratate (1). Pe de altă parte, N-oxizii acestor două substanțe, preparați de noi în scopul efectuării cercetărilor noastre, se obțin numai în condiții aspre de oxidare, cum sînt cele cunoscute prin tratare cu perhidrol (1,3).

Rămînînd să se studieze, deci, numai reacțiile care pot avea loc între componente, am cercetat, rînd pe rînd, reacțiile posibile în sistemele :

— novocaină bază-acid paraaminobenzoic-apă ;
— dietilaminoetanol-acid paraaminobenzoic-apă ;
— novocaină bază-apă.

În sistemele studiate, proporțiile acestor substanțe au fost în primul rînd de ordinul de mărime al concentrațiilor în care ele se găsesc în soluțiile injectabile de novocaină, ca și în alte concentrații.

Studierea în prealabil a acestor amestecuri rezidă din necesitatea explicării reacțiilor care au loc între componentele soluțiilor de clorhidrat de novocaină.

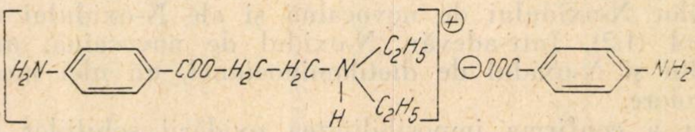
După cum se observă, din sistemele cercetate lipsesc ionii de acid clorhidric (spre deosebire de soluțiile injectabile), dar studiul întreprins ne va indica și comportarea acidului clorhidric ca reactant în transformările chimice pe care le suferă soluția de novocaină.

Sistemul novocaină bază-acid paraaminobenzoic-apă

În mediu apos, aceste două substanțe — luate în cantități echimoleculare și lăsate timp îndelungat — se dizolvă complet, deși novocaina bază este foarte greu solubilă în apă, iar acidul paraaminobenzoic, la temperatura ordinară, numai în proporție de 0,34%. Sistemul, la început incolor și neutru, devine galben după dispariția componentelor (în această stare, pH-ul soluției este cca. 5).

Dizolvarea novocainei bază în prezența acidului paraaminobenzoic nu poate fi explicată decît prin formarea unui produs solubil între novocaina bază și acidul paraaminobenzoic. Produsul respectiv este citat în literatură ca fiind obținut din reacția care are loc la temperatura obișnuită, în alcool, între aceleași componente, luate în cantități echimoleculare.

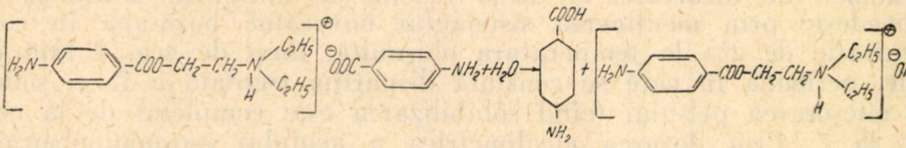
Formula acestui produs este :



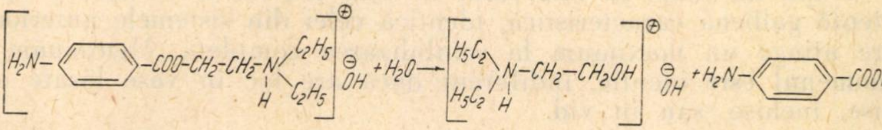
Din datele indicate în literatură, reiese că produsul menționat cristalizează din alcool absolut, este incolor, ușor solubil în apă, are p. t. 104° și este recomandat ca anestezic.

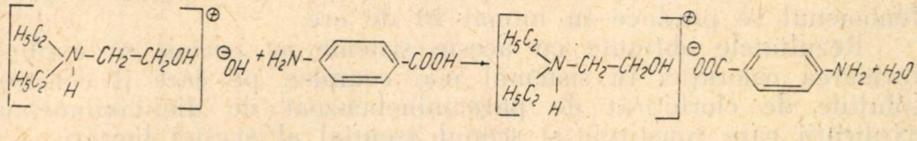
În condiţiile noastre de lucru, adică în soluţii apoase, găsim un amestec din substanţa menţionată în literatură (paraaminobenzoat de novocaină) şi, desigur, cel puţin un produs al altor reacţii, care imprimă soluţiei culoarea galbenă.

Reacţiile care se petrec decurg astfel :

(1) 

Novocaina bază suferă a doua hidroliză, indicată prin micşorarea pH-ului.

(2) 

(3) 

Sistemul dietilaminoetanol-acid paraaminobenzoic-apă

La temperatura obişnuită, neutralizarea dietilaminoetanolului în soluţie apoasă prin acidul paraaminobenzoic se face cu degajare de căldură, iar soluţia devine net galbenă. Concentraţiile echivalente ale celor doi reactanţi, oricît de mici ar fi, dau această coloraţie.

Un amestec de 0,081 g acid paraaminobenzoic şi 0,068 g dietilaminoetanol, care corespunde la 0,161 g clorhidrat de novocaină hidrolizat dintr-o soluţie în concentraţie de 2%, dă aceeaşi tentă galbenă, constatată colorimetric, ca şi soluţiile de novocaină îngălbenite.

Intensitatea coloraţiei galbene variază cu descreşterea pH-ului, atingînd un maximum la pH 6,2—6.

Această valoare a pH-ului arată că un mic exces de acid paraaminobenzoic intensifică coloraţia prin împiedicarea disociaţiei produsului format care, în stare nedisociată, este deci colorat. Adăugarea de acid paraaminobenzoic peste pragul amintit nu are nici o influenţă asupra intensităţii coloraţiei, excesul de acid separîndu-se prin răcire.

De asemenea, este interesant de subliniat că în condiţiile acestui sistem nu poate fi vorba decît de formarea paraaminobenzoatului de dietilaminoetanol, ca urmare a neutralizării celor două componente amintite şi, aşa cum este cunoscut, nu de esterificarea celor două componente. Este evident că formarea paraaminobenzoatului de dietilaminoetanol se face după reacţia 3.

Sistemul novocaină bază-apă

Novocaina bază este un corp insolubil în apă la temperatura obişnuită. Desigur, prin încălzire coeficientul ei de solubilitate se măreşte, dar în cazul acestei substanţe nu este vorba de un simplu fenomen de dizolvare, ci de o reacţie de hidroliză. Hidroliza se dovedeşte prin menţinerea sistemului novocaină bază-apă în concentraţie de 2% la temperatura obişnuită, timp de cca. 4 luni de zile, perioadă în care se constată dispariţia treptată a fazei solide şi micşorarea pH-ului (cînd solubilizarea este completă) de la cca. 11 la 7. Prin dozarea alcalimetrică a acidului paraaminobenzoic din această soluţie într-un amestec de alcool + cloroform, s-a obţinut cantitatea corespunzătoare celor 2 g de novocaină bază.

După un timp, în intervalul în care are loc solubilizarea apare o tentă galbenă caracteristică, identică celei din sistemele anterioare, care atinge un maximum la solubilizarea completă. Menţionăm că fenomenul este identic, indiferent dacă are loc în vase lăsate deschise, închise sau în vid.

În aceleaşi condiţii ale experienţei, dar la temperatura de 80°, fenomenul se produce în numai 20 de ore.

Rezultatele obţinute cu aceste sisteme ne permit să explicăm formarea coloraţiei în sistemul mai complex pe care îl constituie soluţiile de clorhidrat de paraaminobenzoat de dietilaminoetanol, explicaţii care constituie şi scopul esenţial al acestei lucrări.

În soluţiile de clorhidrat de novocaină se găsesc totdeauna în prezenţa acestei substanţe, după cum am mai amintit, acidul clorhidric, acidul paraaminobenzoic şi dietilaminoetanolul.

Reamintim că soluţiile sterilizate de novocaină se colorează în galben, de multe ori chiar în timpul prelucrării, alteori după un timp mai îndelungat şi, mai mult, chiar soluţiile nesterilizate ale acestui anestezic se colorează cu timpul în galben (4,5).

O primă constatare este apariţia coloraţiei galbene în toate sistemele studiate în care există cele două componente: acidul paraaminobenzoic şi dietilaminoetanolul. În cazul sistemului format de soluţia de novocaină sterilizată, existenţa acidului clorhidric intervine în plus în mecanismul reacţiilor care au loc. Este definitiv stabilit că produsele directe ale hidrolizei sînt numai acidul paraaminobenzoic şi dietilaminoetanolul, ambele substanţe incolore, şi că proporţia lor în soluţie creşte cu timpul de sterilizare şi cu durata conservării soluţiei, atingînd un echilibru de hidroliză cu clorhidratul, aşa cum am arătat într-o comunicare anterioară (4).

Este evident că prezenţa acidului clorhidric în acest sistem împiedică formarea de paraaminobenzoat de dietilaminoetanol, rezultînd în schimb clorhidratul de dietilaminoetanol, foarte solubil în apă. Totuşi, practica arată că uneori şi în cazul unor asemenea soluţii apare culoarea galbenă, caracteristică paraaminobenzoatului de dietilaminoetanol.

Explicaţia acestor coloraţii nu se poate da decît prin dispariţia unei cît de mici cantităţi de acid clorhidric, care la rîndul ei nu

poate fi atribuită decît apariției unei cantități corespunzătoare de ioni OH.

Cum în sistem nu se găsește ionul OH liber (ceea ce este demonstrat și de pH-ul totdeauna acid al soluției), singura sursă slab emițătoare de ioni OH rămîne sticla.

Într-adevăr, sticla denumită „neutră" este departe de a corespunde sensului chimic al cuvîntului neutru (6). Fiolele confecționate din astfel de sticlă rezistă la soluții acide cu atît mai bine cu cît compoziția sticlei este mai săracă în elemente alcaline și alcalinopămîntoase. Varietăți de sticlă cu renume universal, ca : Fiolax, Tenax-Murano, Serrovitrex, Murano galbenă, conțin respectiv 9,3 ; 10,2 ; 11,5 ; 9,6 Na_2O% și, în același timp, 5 sau peste 5% CaO. Acest fapt confirmă că emisiunea de OH în soluțiile de novocaină poate avea loc, după un timp mai mult sau mai puțin îndelungat, în contact cu soluția acidă și mai ales în cazul cînd aciditatea soluției se mărește cu timpul. Aceste afirmații sînt în concordanță cu studiile asupra sticlei de fiole, destul de numeroase în literatură, și explică indicațiile cu privire la soluțiile de novocaină injectabile ale unor firme, prin care se admiteau chiar soluții colorate (7).

Încercările făcute de noi folosind proba cu bromtimol (7) asupra unui număr de fiole de așa-zisă „sticlă neutră", întrebuințate în mod curent în fabricile noastre de medicamente, au arătat variații de pH de la 6 (înainte de sterilizare) la 7,6—7,8 (după sterilizare). Așadar, prin dispariția unei mici cantități de acid clorhidric, formarea de paraaminobenzoat de dietilaminoetanol devine posibilă, explicînd astfel îngălbenirea soluției.

Verificarea acestor date a fost făcută concomitent prin fluorescență și prin metoda spectrelor în infraroșu.

Menționăm doar că soluțiile de novocaină îngălbenite nu mai prezintă nici un fel de fluorescență în lumina Wood, paraaminobenzoatul de dietilaminoetanol comportîndu-se, chiar în cantități neînsemnate, ca un extinctor de fluorescență. În ce privește spectrul infraroșu, am efectuat experimental spectrul soluțiilor compusului de neutralizare. Acesta prezintă o bandă puternică de absorbție cu maxim la 7,8 μ, caracteristică grupării C-O-N. După datele din literatură, această bandă apare în spectrele soluțiilor care au în molecula lor acest grup și totdeauna în regiunea spectrală de la 7,8 μ. În cazul nostru, existența legăturii C-O-N dovedește formarea unui compus de neutralizare, paraaminobenzoatul de dietilaminoetanol.

Mai mult, spectrele soluțiilor galbene de novocaină prezintă și ele această bandă, tot în regiunea de la 7,8 μ, pe care însă nu o prezintă spectrul soluțiilor incolore ale acestui anestezic.

Metoda fizică de cercetare utilizată de noi dovedește incontestabil existența compusului format numai în soluțiile galbene de novocaină și faptul că acesta provoacă colorația.

Colorația galbenă a soluției de novocaină și toxicitatea.

Administrate în doze repetate, intrarahidian la cîini și subcutanat la iepuri și cobai, soluțiile puternic colorate conținînd para-

Concluzii

aminobenzoat de dietilaminoetanol n-au provocat nici un fel de tulburări funcționale care să dovedească toxicitatea lor.

S-a determinat cauza care produce colorarea în galben a soluțiilor de novocaină, și anume: compusul de neutralizare, paraaminobenzoat de dietilaminoetanol.

Spectrul infraroșu al soluțiilor produsului de neutralizare conține bandele de absorbție caracteristice grupării C-O-N, bande care sînt regăsite în soluțiile de novocaină numai după îngălbenirea lor.

Lipsa bandei de absorbție corespunzătoare grupului N = O dovedește că în soluțiile de novocaină nu se formează N-oxizii bazelor din soluție.

Se arată experimental că, oricare ar fi sticla utilizată la confecționarea fiolelor și oricît de slabă alcalinitatea ei, aceasta — prin blocarea unei cît de mici cantități de acid clorhidric din soluție — permite formarea compusului de neutralizare: paraaminobenzoat de dietilaminoetanol. Acest fenomen nu se întîmplă în fiolele de cuarț.

Administrarea repetată la animale, intrarahidian și subcutanat, nu a demonstrat nici toxicitatea soluțiilor galbene de paraaminobenzoat de dietilaminoetanol și nici a celor de novocaină.

Administrarea la animale a soluțiilor de dietilaminoetanol, urmărită experimental de noi și studiată și în lucrările citate, nu arată toxicitatea acestei substanțe.

În concluzie, toxicitatea soluțiilor de novocaină nu poate fi datorită produselor directe de hidroliză a anestezicului și nici produselor formate în timpul prelucrării și conservării soluțiilor.

BIBLIOGRAFIE

1. LAUER J. M. — *Bull. de la Soc. Chim. de France*, 1934, vol. 1, p. 857.
2. LESPAGNOL A., VARILERENBERGHE I., MASSE L. — *Comptes rend. Soc. Biol.*, 1949, vol. 143, p. 1 035.
3. JONES W. L., RANDALPH T. MAJOR — *Journ. of the Amm. Chem. Soc.*, 1927, p. 1 534.
4. ȘTEFĂNESCU D., ȚUCHEL N., LENHARDT E. — *Farmacia*, 1956, nr. 3, p. 253.
5. CAZZANI U. — Hipodermoterapia. Editura Industrie grafiche italiane, Stucchi, Milano, 1939, p. 756.
6. BARY P., HERBET J. — La verrerie, Editura Dunod, Paris, 1941, p. 232.
7. * * * — Farmacopeea sovietică, Moscova, ed. a VIII-a, 1948.

РЕЗЮМЕ

К ИССЛЕДОВАНИЮ ОКРАСКИ РАСТВОРОВ НОВОКАИНА И ИХ ТОКСИЧНОСТИ

Д. Штефэнеску, Н. Цукел, Е. Ленхардт

Авторы указывают, что феномен окисления при изготовлении растворов для инъекций не может являться причиной окраски растворов новокаина. Они исследуют и объясняют возможные реакции между компонентами, полученными путем гидролиза в системах: новокаин основания — парааминобензойная кислота — вода; новокаин основания — вода.

Экспериментальные результаты, полученные в этих системах, объясняют образование окрашивания в более комплексной системе, образованной растворами хлоргидрата парааминобензоата диэтиламиноэтанола.

RÉSUMÉ

CONTRIBUTIONS À L'ÉTUDE DE LA COLORATION DES SOLUTIONS DE NOVOCAÏNE ET LA TOXICITÉ DE CES DERNIÈRES

D. Ştefanesco, N. Ţuchel, E. Lenhardt

Les auteurs, — après avoir montré que le phénomène d'oxydation, dans les conditions de préparation de solutions injectables, ne peuvent pas être la cause de la coloration des solutions de novocaïne, — étudient et expliquent les réactions possibles entre les composantes résultées de l'hydrolyse dans les systèmes: novocaïne base-acide paraaminobenzoïque — eau; diéthyleaminoéthanol — acide paraaminobenzoïque — eau; novocaïne base — eau.

On explique par les résultats obtenus dans ces systèmes la formation de la coloration dans le système plus complexe constitué par les solutions de chlorhydrate de paraaminobenzoate de diéthyle — aminoéthanol, conclusions auquelles on est arrivé par des recherches expérimentales.

SUMMARY

CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE COLOURING OF NOVOCAIN SOLUTIONS AND THEIR TOXICITY

D. Ştefănescu, N. Ţuchel, E. Lenhardt

After pointing out that under the circumstances obtaining in the preparation of injectable solutions, oxidation cannot account for the colouring of novocain solutions, the authors investigate and explain the possible reactions between the compounds resulting from hydrolysis in the systems: novocain base — paraaminobenzoic acid — water; novocain base — water.

The results obtained in these systems will explain the appearance of a coloration in the more complex system formed of diethylaminoethanol paraaminobenzoate hydrochlorate solutions; these conclusions were reached by means of experimental investigations.

ZUSAMMENFASSUNG

BEITRÄGE ZUM STUDIUM DER FÄRBUNG VON NOVOKAINLÖSUNGEN SOWIE IHRER GIFTIGKEIT

D. Ştefănescu, N. Ţuchel, E. Lenhardt

Nachdem bewiesen wird, daß bei der Herstellung von einspritzbaren Lösungen durch Oxydation keine Verfärbung der Novokainlösungen hervorgerufen werden kann, untersuchen und besprechen die Verfasser die möglichen Reaktionen, die zwischen den aus der Hydrolyse folgender Systeme resultierenden Komponenten auftreten können: basisches Novokain — Paraaminobenzoësäure — Wasser; Diäthylaminoethanol — Paraaminobenzöesäure — Wasser; basisches Novokain — Wasser.

Auf Grund experimenteller Untersuchungen wird die Verfärbung durch die Bildung von Diäthylaminoethanol — Paraminobenzoat — Chlorhydrat erklärt.

Folosirea metodelor complexonometrice la analiza medicamentelor

Farm. **Paulina Grințescu**, farm. **Elena Demetrescu**

Lucrare efectuată în Institutul de cercetări farmaceutice și controlul medicamentelor, București

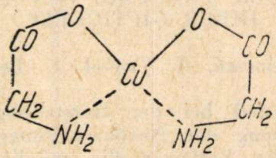
I. Generalități

Într-un sens larg, complexonometria cuprinde determinările volumetrice însoțite de formare de combinații complexe. În cazul cînd complecșii rezultați cuprind una sau mai multe grupări ciclice, ei se numesc chelați, iar determinarea — chelatometrie.

În sens restrîns, prin complexonometrie se înțeleg determinările volumetrice în care se folosesc ca reactiv principal substanțe din grupa acizilor α-aminopolicarboxilici. Datorită proprietății lor de a forma — în anumite condiții — complecși cu cationii, aceste substanțe au fost denumite de Schwartzenbach complexoni. Deși cunoscuți mai demult, complexonii nu și-au găsit întrebuințare în domeniul chimiei analitice decît începînd din anul 1945.

Bazați pe faptul că aceste substanțe formează cu ușurință complecși în care cationii nu pot fi identificați prin reacțiile analitice obișnuite, Schwartzenbach și colaboratorii săi (1; 2; 3) le-au folosit la determinarea acidimetrică a unor cationi. În aceste condiții, prin formare de complecși se pun în libertate ioni de hidrogen care pot fi titrați în prezența unui indictor de neutralitate.

După cum am amintit, complexonii folosiți în mod curent fac parte din grupa acizilor α-aminopolicarboxilici care conțin cel puțin o grupare metilcarboxil. Un exemplu de asemenea substanță îl constituie glicina (H_2N-CH_2COOH), capabilă să fixeze cuprul sub formă de complex chelatic :

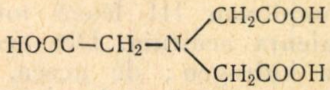


Dintre complexonii folosiți în chimia analitică cităm (4; 5; 6; 7) :

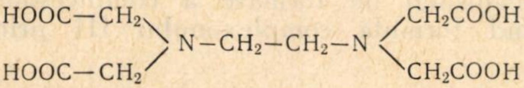
— Acidul iminodiacetic $H-N\begin{cases}CH_2COOH\\CH_2COOH\end{cases}$

— Acidul metiliminodiacetic $CH_3-N\begin{cases}CH_2COOH\\CH_2COOH\end{cases}$

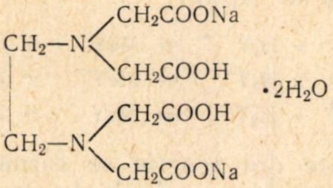
— Acidul feniliminodiacetic $C_6H_5-N\begin{cases}CH_2COOH\\CH_2COOH\end{cases}$

— Acidul nitroiltriacetic, denumit complexon I 

— Etilendiamina ($H_2N—CH_2—CH_2—NH_2$), care poate da naştere acidului etilendiaminotetraacetic (8):

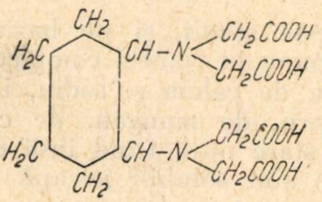


Acesta poate forma complecşi chelatici, fiind folosit curent în chimia analitică sub denumirea de complexon II, iar sarea lui disodică este cunoscută şi întrebuinţată sub denumirea de complexon III.



Produsul se prezintă sub formă de pulbere albă, uşor solubilă în apă, cu greutatea moleculară 372,10 şi cristalizează cu 2 molecule de apă.

Astăzi se cunosc numeroase substanţe cu structuri asemănătoare celei a acidului etilendiaminotetraacetic. În structura unor asemenea substanţe poate exista un număr mai mare de grupări metilen, cum este cazul acidului hexametilendiaminotetraacetic, sau acidul acetic poate fi înlocuit cu acidul propionic, formînd astfel acidul etilendiaminotetrapropionic. Proprietatea de a forma complecşi chelatici este caracteristică şi pentru structurile care aparţin acidului benzidrilaminodiacetic, acidului parafuxinhexaacetic (9), acidului 2-diaminociclohexan-N₂-N'₂-tetraacetic (denumit complexon IV şi a cărei formulă o redăm mai jos) sau etilendiaminobisulfosalicilaldehidă etc.



Dintre complexoni, cel mai mult folosiţi sînt :

a) acidul etilendiaminotetraacetic sau EDTA, denumit şi complexon II sau chelaton II. Sub denumirea de versen, sequestren, acid edetic, edatamin, aceştia se folosesc ca anticoagulanţi în intoxicaţiile cu metale grele, ca şi pentru dizolvarea calculilor urinari.

b) complexonul III, sarea disodică a acidului etilendiaminotetraacetic, denumit şi chelaton III, este folosit mai ales datorită solubilităţii sale mari în apă. La formarea complecşilor, o moleculă de

complexon III leagă întotdeauna chelatic un cation, indiferent de valența acestuia. Din această complexare rezultă de regulă 2 ioni de hidrogen ; de aceea, echivalentul complexonului este jumătate din greutatea moleculară, iar pentru cationi, echivalentul este egal cu greutatea atomică a elementului care se complexează.

Studiind mecanismul de formare a complecșilor, Schwartzenbach, reprezentînd formula complexonului III prin Na_2H_2Y, l-a explicat astfel :

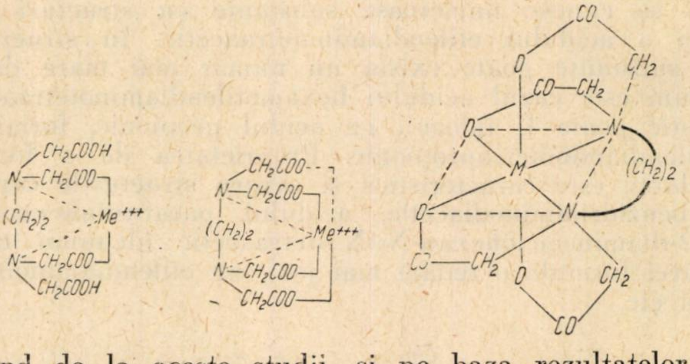
$$Na_2H_2Y \rightleftharpoons 2\,Na^+ + H_2Y^{--}$$

Radicalul complexonului (H_2Y^{--}) formează cu cationii bi- tri- și tetravalenți complecși de tipul :

$$Me^{++} + H_2Y^{--} = MeY^{--} + 2H^+$$
$$Me^{+++} + H_2Y^{--} = MeY^{-} + 2H^+$$
$$Me^{++++} + H_2Y^{--} = MeY + 2H^+$$

Combinațiile rezultate din reacție se formează astfel încît cationul este legat cu valențele principale la grupările carboxilice și cu valențele secundare la cei 2 atomi de azot.

În spațiu, formula a fost reprezentată de către Schwartzenbach astfel :



Pornind de la aceste studii, și pe baza rezultatelor obținute, s-au putut prepara și pune în comerț complecși de sodiu și potasiu, de magneziu și potasiu, de calciu și sodiu, iar pentru scopuri tehnice, complecși de cupru, de mangan, de cobalt și de cupru cu sodiu, obținerea lor în stare pură fiind însă destul de anevoioasă.

Toți acei complecși sînt solubili în apă în proporție mult mai mare decît acidul de la care au derivat.

Culoarea complecșilor depinde de aceea a cationului. Astfel, complecșii cationilor incolori sînt incolori, în timp ce la cationii colorați se produce de obicei o intensificare a culorii prin formarea complecșilor. Această proprietate s-a folosit la identificarea și determinarea colorimetrică a metalelor respective (complecșii de crom, cobalt și mangan trivalenți).

Disocierea complecșilor este legată de pH-ul soluției. În această privință s-a putut ajunge la o regulă simplă : complecșii cationilor

bivalenţi sînt foarte stabili în soluţii alcaline sau slab acide ; complecşii metalelor trivalente sînt foarte stabili, mai ales la pH 1—2, iar complecşii metalelor tetravalente se pot forma uneori chiar la un pH mai mic decît 1.

Reacţia de formare a acestor complecşi este în general instantanee, fapt foarte util pentru determinările analitice.

Se constată, totuşi, că ionii trivalenţi de crom, fier şi aluminiu reacţionează mai greu la temperatura obişnuită ; prin încălzire la fierbere se formează însă complecşi foarte stabili.

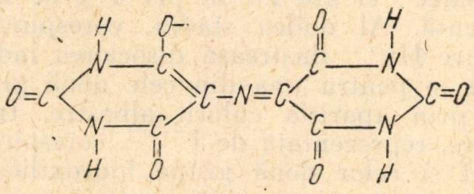
De asemenea, este interesant de amintit că, în contact cu amoniacul, complecşii pe care îi formează metalele bi- şi trivalente nu reacţionează, iar nichelul, cobaltul şi zincul, în prezenţă de complexon, nu dau sulfuri cu hidrogenul sulfurat. La fel, calciul nu poate fi precipitat ca oxalat în mediu alcalin, iar bariul nu precipită ca sulfat.

La început, Schwartzenbach a efectuat primele încercări complexonometrice prin simple titrări acidimetrice faţă de indicatori de neutralitate. Mai tîrziu, însă, pentru a face mai evident punctul de echivalenţă al ionilor din soluţie, el a folosit indicatori specifici fiecărui cation, pe care i-a denumit indicatori complexonometrici. Dintre aceştia cităm : murexidul, negru de eriocrom T, ftaleincomplexon, tiron. În ultimul timp, Malat şi Suck au folosit şi violetul de pirocatehină.

Oricare ar fi indicatorii complexonometrici, aceştia sînt coloranţi organici, care formează cu cationul respectiv complecşi coloraţi, mai puţin stabili decît complexul total. Deoarece complexul extrage cationul din combinaţia formată cu colorantul, la punctul de echivalenţă va domina culoarea colorantului.

Indicatori

Murexidul este sarea de amoniu a acidului purpuric, al cărei anion monovalent are următoarea formulă (10, 11, 25) :



La un pH mai mic de 9, murexidul este roşu violet, iar în soluţie alcalină (pH 11), el virează în albastru. În mediu alcalin formează cu calciu un complex roşu ; cu nichelul, cobaltul şi cuprul formează un complex galben.

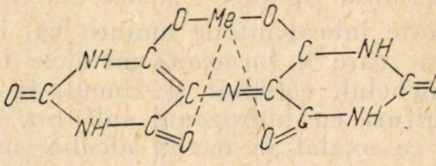
Anionul acidului purpuric reacţionează cu cationul după următoarea schemă :

$$Me^{++} + I^{-} = MeI^{-}$$

albastru-violet — roşu

$$MeI^{-} + H_2Y^{--} = MeY^{--} + I^{-} + 2H^{+}$$

roşu — albastru-violet



Complexul metal-murexid este colorat în roşu. La adăugarea de complexon, acesta scoate metalul din combinaţie, formînd un complex stabil şi punînd în libertate indicatorul. Schimbarea netă a culorii soluţiei de titrat în albastru-violet indică sfîrşitul reacţiei. În mediul alcalin al soluţiei, ionii de hidrogen puşi în libertate sînt neutralizaţi.

Acest indicator se foloseşte, în amestec cu clorură de sodiu în proporţie de 1%, mai ales pentru determinarea în mediu alcalin — prin metoda directă — a nichelului, cuprului, cobaltului şi calciului. Argintul, cianurile şi halogenurile se determină prin metoda indirectă.

Negrul de eriocrom T (alizarincromschwartz, F 241, negru cromogen E T oo) este sarea de sodiu a acidului 1-hidroxi-2-naftilazo-5-nitro-2-naftol-4-sulfonic.

În soluţia apoasă, acest indicator acido-bazic tricolor disociază treptat după relaţia :

$$\underset{\text{roşu}}{H_2I^{-}} \xrightarrow{\text{pH } 6,3} \underset{\text{albastru}}{HI^{--}} \xrightarrow{\text{pH } 11,5} \underset{\text{portocaliu}}{I^{---}}$$

Radicalul H_2I^{-} reprezintă primul stadiu de disociere, corespunzător grupei sulfonice ; el are loc la pH 6 şi se manifestă printr-o culoare roşie intensă. Al doilea stadiu, corespunzător celei de a doua trepte, în care HI^{--} ilustrează disocierea indicatorului pentru gruparea sulfonică şi pentru una din cele două grupări hidroxilice, este caracterizat prin apariţia culorii albastre. În sfîrşit, a treia treaptă de disociere, reprezentată de I^{---}, corespunzătoare atît grupării sulfonice cît şi celor două grupe hidroxilice, are loc la pH 11,5 şi este caracterizată prin apariţia culorii portocalii.

Prin adăugarea unei cantităţi echivalente de complexon, ionul metalic este deplasat şi se pune în libertate anionul HI^{--}, cînd culoarea soluţiei de titrat se schimbă în albastru.

$$Me^{++} + I^{---} = MeI^{-}$$

portocaliu — roşu

$$Me^{++} + HI^{--} = MeI^{-} + H^{+}$$
albastru roşu

$$MeI^{-} + H_2Y^{--} = MeY^{--} + HI^{--} + H^{+}$$
roşu albastru

Schimbarea culorii indicatorului are loc la pH 10. În acest scop, soluţia se tamponează prin adăugare de clorură de amoniu şi amoniac, în proporţie de 54 g clorură de amoniu la 350 ml amoniac 25% pentru un litru de apă.

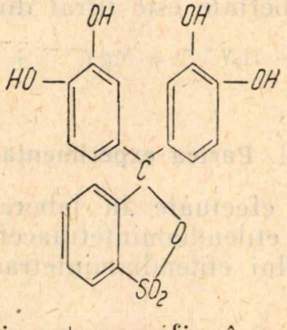
În general, indicatorul se foloseşte în amestec cu clorură de sodiu 1:100 sau 1:200. Deoarece soluţia sa apoasă nu este stabilă, se întrebuinţează soluţia alcoolică sau cea de trietanolamină.

În mediu alcalin, negrul de eriocrom T este un indicator foarte sensibil pentru majoritatea cationilor, în special pentru magneziu, zinc şi cadmiu, cu care formează chelaţi de culoare roşie. Remarcăm că acesta este indicatorul cel mai mult folosit în complexonometrie, atît în titrări directe, cît şi în cele indirecte.

Ftaleincomplexonul, folosit pentru metale alcalinopămîntoase în soluţii amoniacale, este obţinut prin condensarea crezolftaleinei cu formaldehidă şi acid iminodiacetic. Sub pH 6 soluţiile sînt incolore, între pH 7 şi 10 sînt roz, iar peste pH 11, intens roşii. În prezenţa acestui indicator, bariul şi stronţiul formează complecşi violeţi, calciul — roşii, iar magneziul — roz.

Tironul, sarea disodică a acidului pirocatehin disulfonic, se foloseşte la determinarea fierului şi titanului.

Violetul de pirocatehină (12) este roşu în soluţii puternic acide, galben în soluţii slab acide sau neutre, iar în soluţii alcaline, roşu-violet. În mediu acid, acest indicator este specific pentru bismut şi toriu, iar în mediu alcalin este comun mai multor cationi, ca şi eriocromul T.



Albastrul de variamin este specific, în mediu acid, pentru fierul trivalent.

P.A.N.-ul (piridin-azonaftol) constituie un indicator specific, în mediu acid, pentru cupru, zinc şi cadmiu.

În funcţie de metal şi de condiţiile de titrare, se mai folosesc: alizarin S, ditizon, morin. Amintim că în literatura din ultimul timp se mai citează în afară de indicatorii de mai sus, şi o serie de alte substanţe, ca: cromogen-Blak, cromogen-Blue-K (13), acid pirogalolcarboxilic etc.

Metode complexonometrice

Determinările complexonometrice se pot executa prin mai multe metode:

Metoda directă. În soluție alcalină tamponată la un anumit pH, cationul se titrează direct cu complexon la indicatori specifici. În cazul cationilor care precipită în soluție alcalină sub formă de hidroxizi, cum sînt plumbul, manganul și alții, aceștia sînt fixați cu ajutorul unor substanțe (acid tartric, trietanolamină etc.) capabile să formeze complecși foarte slabi, astfel încît metalele să poată fi menținute în soluție.

$$Me^{++} + H_2Y^{--} = MeY^{--} + 2H^+.$$

Metoda indirectă. Se folosește în cazul cationilor care formează complecși foarte stabili cu soluția de complexon și deci nu mai pot reacționa cu indicatorul; de asemenea, ea se aplică și la cationii care, datorită formării de complecși prea puternici, nu mai permit virarea indicatorului.

Metoda folosește un exces de complexon care se retitrează apoi cu ajutorul unei soluții de sulfat de magneziu sau sulfat de zinc de aceeași molaritate.

Metoda dozării prin deplasare. Acest procedeu se bazează pe faptul că majoritatea cationilor formează cu complexonul complecși mai tari decît aceia pe care îi formează magneziul. Astfel, dacă într-o soluție în care se găsește un cation se adaugă complexul de potasiu și magneziu, $K_2MgY + 5\ H_2O$, se produce înlocuirea magneziului conform ecuației:

$$Me^{++} + MgY^{--} = MeY^{--} + Mg^{++},$$

iar magneziul pus în libertate este titrat direct cu complexon:

$$Mg^{++} + H_2Y^{--} = MgY^{--} + 2\,H^+.$$

II. **Partea experimentală**

În experimentările efectuate în laboratorul nostru am folosit complexonul II (acid etilendiamintetraacetic) și complexonul III (sarea disodică a acidului etilendiamintetraacetic), în soluție 0,1 M și 0,05 M.

Prepararea soluțiilor titrate (14)

Soluția 0,1 M și 0,05 M de complexon III. Se cîntăresc exact 37,21 g (pentru soluția 0,1 M) și respectiv 18,605 g (pentru soluția 0,05 M) complexon III, se aduc într-un balon cotat de 1 000 cm³, se dizolvă în apă distilată și se completează cu apă la semn.

În același mod se pot prepara soluții de orice molaritate, calculînd cantitatea de complexon III necesară molarității indicate.

În lipsa sării disodice a acidului etilendiamintetraacetic se poate folosi chiar acidul etilendiamintetraacetic, care se aduce în soluţie prin tratare cu cantitatea necesară de hidroxid de sodiu şi apoi se completează cu apă la 1 000 ml.

Întrucît nu totdeauna substanţele cu care se lucrează sînt perfect pure, soluţiile obţinute au o molaritate aproximativă, ele trebuind titrate. Titrarea se face de obicei potenţiometric sau titrimetric, folosind substanţe pure ca : zinc, cupru, carbonat de calciu, sulfat de magneziu, oxid de bismut, sulfocianură de zinc şi piridină (15). Cel mai simplu procedeu este acela în care se foloseşte sulfatul de magneziu în prezenţa negrului de eriocrom T ca indicator, sau carbonatul de calciu cu murexid.

Titrarea cu carbonat de calciu

Se cîntăresc exact 0,12—0,15 g carbonat de calciu pentru soluţia 0,1 M, sau 0,05—0,07 g carbonat de calciu pentru soluţia 0,05 M. Se dizolvă cantitatea respectivă în acid clorhidric 1:2, se diluează cu apă, se neutralizează cu soluţie de hidroxid de sodiu 2 n, apoi se alcalinizează cu aceeaşi soluţie la pH 12 şi se completează cu apă la aproximativ 100 ml. Se adaugă cîteva mg de indicator murexid (amestecat de clorură de sodiu în proporţie de 1%), cînd culoarea soluţiei devine roz, datorită complexului format între calciu şi indicator. Amestecul se titrează cu soluţie de complexon III, pînă cînd culoarea soluţiei se schimbă în violet.

Mecanismul este următorul : complexul dintre indicatori şi calciu fiind mai slab, complexonul formează cu calciu un complex, anionul indicatorului fiind pus în libertate şi colorînd soluţia în violet. Punctul de echivalenţă va fi indicat de schimbarea culorii soluţiei din roz în violet.

$$Ca^{++} + I^{-} = CaI^{-} \quad \text{roz,}$$

$$CaI^{-} + H_2I^{--} = CaY^{--} + 2H^{+} + I^{-} \quad \text{violet.}$$

Titrarea cu sulfat de magneziu

Se cîntăresc exact 0,25—0,28 g sulfat de magneziu pentru soluţie 0,1 M, sau 0,15–0,20 g pentru soluţie 0,05 M. Se dizolvă în apă, se diluează la aproximativ 100 ml, se adaugă 5 ml soluţie tampon amoniacală pentru a aduce soluţia la pH 10, se adaugă cîteva mg indicator negru de eriocrom T şi se titrează cu soluţie de complexon pînă cînd culorea roşie trece, prin roşu-violaceu, în albastru. Aceasta marchează complexarea totală a magneziului şi punerea în libertate a anionului HI^{--}, de culoare albastră.

$$Mg^{++} + I^{---} = MgI^{-} \quad \text{roşu}$$

$$Mg^{++} + HI^{--} = MgI^{-} + H^{+} \quad \text{roşu}$$

$$MgI^{-} + H_2Y^{--} = MgY^{--} + HI^{--} + H^{+} \quad \text{albastru.}$$

Deoarece sulfatul de magneziu este eflorescent, conținutul în apă de cristalizare este de multe ori mai scăzut, și deci nu corespunde formulei stoichiometrice ; de aceea, este necesar ca înainte de întrebuințare să se determine gravimetric conținutul în apă și să se păstreze substanța într-un exicator.

Soluțiile titrate de complexon se păstrează în sticle de cea mai bună calitate sau parafinate în interior. De asemenea, este necesar ca factorul soluțiilor să fie verificat des, mai ales la soluțiile cu molaritate mai mică de 0,05.

Determinarea sărurilor de calciu (16, 17, 18)

Această dozare se bazează pe proprietatea calciului de a forma, în mediul alcalin, complecși cu sarea disodică a acidului etilendiamintetraacetic, punctul de echivalență fiind marcat prin indicatorul specific, murexidul.

Noi am aplicat această metodă de determinare pentru următoarele săruri de calciu : carbonat, gluconat, lactat și levulinat.

Reactivii necesari : soluție hidroxid de sodiu 2 n recent preparată ; indicator murexid (se amestecă la mojar 0,1 g murexid cu 10 g clorură de sodiu) ; soluție de complexon 0,05 M.

Substanța de analizat : se ia în lucru o cantitate de substanță corespunzătoare unui conținut de aproximativ 0,02 g calciu.

Carbonatul de calciu. Se cîntăresc exact cca. 0,50 g substanță, se aduc într-un balon cotat de 100 ml, se dizolvă în cantitatea necesară de acid clorhidric diluat și se completează cu apă la semn.

Se măsoară exact 10 ml din această soluție într-un flacon de titrare, se diluează cu apă pînă la 100 ml, se aduce la pH 12 cu soluție de hidroxid de sodiu 2 n, se adaugă cîteva mg de indicator murexid și se titrează cu soluție de complexon 0,05 M pînă la schimbarea culorii din roz în violet.

1 ml soluție complexon 0,05 M corespunde la 0,005004 g carbonat de calciu.

Dozarea celorlalte săruri de calciu s-a executat în același mod, luîndu-se în lucru următoarele cantități : gluconat de calciu 0,25–0,30 g ; lactat de calciu 0,18–0,20 g ; levulinat de calciu 0,25–0,30 g.

La calcul se va ține seama că 1 ml soluție complexon 0,05 M corespunde la : 0,002004 g calciu ; 0,005004 g carbonat de calciu ; 0,022412 g gluconat de calciu ; 0,015415 g lactat de calciu (cu 5 H_2O) ; 0,015316 g levulinat de calciu.

Dozarea sărurilor de magneziu (19, 20)

Metoda se bazează pe proprietatea magneziului de a forma în mediu alcalin complecși cu sarea disodică a acidului etilendiamintetraacetic, punctul de echivalență fiind marcat prin indicatorul specific, negrul de eriocrom T.

Am aplicat această metodă la dozarea sulfatului și a oxidului de magneziu.

Reactivii necesari : soluție tampon (se dizolvă în apă distilată 13,5 g clorură de amoniu, se adaugă 88 ml amoniac și se comple-

tează cu apă la 250 ml) ; indicator negru de eriocrom T (se amestecă la mojar 0,1 g indicator cu 10 g clorură de sodiu) ; soluţie de complexon 0,1 M.

Substanţa de analizat : se ia în lucru o cantitate corespunzătoare unui conţinut de aproximativ 0,03 g magneziu.

Sulfatul de magneziu. Se cîntăresc exact 0,25—0,30 g sulfat de magneziu într-un flacon de titrare, se dizolvă în apă şi se diluează la aproximativ 100 ml. Se adaugă 5 ml soluţie tampon, cîteva mg indicator negru de eriocrom T şi se titrează cu complexon pînă la schimbarea culorii din roşu în albastru. În apropierea punctului de echivalenţă (culoarea albastru-violet) se va titra încet, deoarece în acest caz formarea complexului nu este instantanee.

1 ml complexon 0,1 M corespunde la 0,02465 g sulfat de magneziu.

Oxidul de magneziu. Se cîntăresc exact 0,5—0,6 g oxid de magneziu într-un balon cotat de 100 ml, se dizolvă în cantitatea necesară de acid clorhidric 2 n, se neutralizează cu soluţie de hidroxid de sodiu şi se completează cu apă la 100 ml. 10—15 ml din această soluţie, exact măsuraţi, se aduc într-un flacon de titrare, se neutralizează cu hidroxid de sodiu 2 n, se adaugă 5 ml soluţie tampon amoniacală, cîteva miligrame de indicator şi se titrează cu soluţia de complexon pînă la schimbarea culorii din roşu în albastru.

1 ml soluţie complexon 0,1 M corespunde la : 0,024 65 g sulfat de magneziu sau 0,004 032 g de oxid de magneziu.

Dozarea sărurilor de zinc (21, 22)

Această metodă, pe care am aplicat-o la dozarea sulfatului de zinc ca atare şi în colir, precum şi la oxidul de zinc şi clorura de zinc, se bazează pe proprietatea zincului de a forma în mediu alcalin complecşi cu sarea disodică a acidului etilendiamintetraacetic, punctul de echivalenţă fiind marcat prin indicatorul specific, negru de eriocrom T.

Reactivii necesari : clorură de amoniu ; soluţie de amoniac 10%; indicator negru de eriocrom T (1% în clorură de sodiu) ; soluţie complexon 0,05 M.

Substanţa de analizat : se ia, în lucru o cantitate corespunzătoare unui conţinut de aproximativ 0,04 g zinc.

Sulfatul de zinc (23, 24). Se cîntăresc exact 0,20—0,25 g sulfat de zinc, se aduc într-un flacon de titrare, se dizolvă în cantitatea strict necesară de acid clorhidric diluat, apoi se diluează cu apă la 100 ml. Se adaugă, picătură cu picătură, amoniac 10%, pînă începe să se formeze un precipitat slab, apoi 0,25 g clorură de amoniu şi, în sfîrşit, 5 ml amoniac, cînd precipitatul trebuie să se dizolve. În soluţia limpede se adaugă cîteva mg de indicator şi se titrează cu soluţie de complexon, pînă la schimbarea culorii din roşu în albastru.

În acelaşi mod s-a executat dozarea sulfatului de zinc în colir, a oxidului şi a clorurii de zinc.

Pentru calcul se ține seama că 1 ml complexon 0,05 M corespunde la : 0,003 269 g zinc ; 0,014 378 g sulfat de zinc (cu 7 H_2O) ; 0,004 069 g oxid de zinc ; 0,006 814 5 g clorură de zinc.

Dozarea fosfatului de codeină (26)

Această metodă indirectă se bazează pe precipitarea fosfatului ca fosfat amoniaco-magnezian cu o soluție titrată de fosfat de magneziu și apoi titrarea excesului de soluție de magneziu cu complexon, la indicatorul specific eriocrom T, culoarea soluției trecînd de la roșu la albastru.

Reactivii necesari : soluție de amoniac 2% ; soluție tampon amoniacală (se dizolvă în apă distilată 13,5 g clorură de amoniu, se adaugă 88 ml amoniac și se completează cu apă la 250 ml) ; soluție de sulfat de magneziu 0,1 M (se dizolvă în apă distilată 34,65 g sulfat de magneziu cu 7 molecule de apă, se aduce într-un balon cotat de 1 000 cm^3 și se completează cu apă la semn) ; indicator negru de eriocrom (1% în clorură de sodiu) ; soluție de complexon III 0,1 M.

Se cîntăresc exact 0,1 g fosfat de codeină într-un pahar de laborator și se dizolvă în 50 ml apă ușor alcalinizată cu amoniac 2%. Se încălzește pînă aproape de fierbere și se adaugă soluția de sulfat de magneziu 0,1 M în exces (aproximativ 10 ml). Precipitatul de fosfat amoniaco-magnezian format se filtrează printr-un filtru cu pori fini (bandă albastră) și se spală cu soluție fierbinte de amoniac 2%. În filtrat se adaugă 10 ml soluție tampon, cîteva mg de indicator și apoi se titrează cu soluție de complexon pînă cînd culoarea roșie trece în albastru. Concomitent se execută o probă martor.

1 ml complexon 0,1 M corespunde la 0,042 438 g fosfat de codeină.

Dozarea piramidonului (27, 28)

Metoda se bazează pe proprietatea piramidonului de a forma complecși cu unii cationi, în cazul de față cu cadmiul.

Substanța de analizat se tratează cu un exces din soluția sării de cadmiu, titrîndu-se apoi excesul de cation cu soluție de complexon.

Reactivii necesari : soluție de sulfocianură de cadmiu (se cîntăresc exact 5 g clorură de cadmiu și 65 g sulfocianură de amoniu și se dizolvă în 100 ml apă distilată) ; soluție-tampon amoniacală (se dizolvă 13,5 g clorură de amoniu în apă distilată, se adaugă 88 ml amoniac și se completează cu apă la 250 ml) ; indicator negru de eriocrom T (1% în clorură de sodiu) ; soluție de complexon 0,05 M.

Se cîntăresc exact 0,30 g piramidon într-un balon cotat de 50 ml, se dizolvă în 20 ml apă, apoi se adaugă 10 ml sulfocianură de cadmiu și se agită bine. Se completează cu apă la semn, se amestecă și se filtrează printr-un filtru uscat. Se înlătură primii 20 ml din filtrat apoi se măsoară exact 25 ml din filtratul următor în-

tr-un flacon de titrare, se adaugă 5 ml soluţie tampon (pentru a aduce soluţia la pH 10) şi cîteva mg de indicator; titrarea se face cu soluţie de complexon 0,05 M pînă cînd culoarea roşie trece în albastru. În acelaşi timp se face o probă martor.

Noi am aplicat această metodă la dozarea piramidonului ca atare, din tablete şi în preparatul veropirin.

Aceeaşi metodă a fost aplicată şi la dozarea hidrazidei acidului izonicotinic (HIN), ca substanţă şi în tablete.

S-au luat în lucru următoarele cantităţi: tablete de piramidon şi de veropirin, cca. 0,30 g; substanţă şi tablete de HIN, 0,30—0,50 g.

1 ml soluţie complexon 0,05 M corespunde la 0,006 857 g HIN şi la 0,011 56 g piramidon.

Dozarea teobrominei (27)

Metoda se bazează pe precipitarea teobrominei în mediu acid cu un exces de soluţie de iodobismutat de potasiu şi determinarea complexonometrică a bismutului în acest exces.

Complexul format cu teobromina este:

$$[(C_7H_8O_2N_3)\ H_4\ (BiI_4)BiI_3]$$

Reactivii necesari: soluţie 0,25 M de iodobismutat de potasiu (se cîntăresc exact 30 g iodură de potasiu şi se dizolvă în aproximativ 50 ml apă distilată; se introduc sub agitare continuă 7,86 g clorură de bismut; soluţia obţinută se filtrează într-un balon cotat de 100 cm³ şi se aduce la semn prin spălarea filtrului cu apă distilată); soluţie tampon de acetat de sodiu (se cîntăresc exact 150 g acetat de sodiu cristalizat şi se dizolvă în 150 ml acid acetic glacial şi 250 ml apă distilată, soluţia avînd pH 4,5); soluţie complexon III 0,05 M.

Se cîntăresc exact 0,06—0,12 g teobromină într-un balon cotat de 25 cm³; se dizolvă, eventual prin încălzire, în 10 ml apă şi 1 ml acid clorhidric conc. Se adaugă 5 ml soluţie iodobismutat de potasiu, se agită bine, se aduce la semn cu apă distilată şi se amestecă. După 10 minute se filtrează printr-un filtru uscat, se înlătură primii 5 ml din filtrat şi se măsoară exact 10 ml din filtratul următor într-un flacon de filtrare; se adaugă 1 ml soluţie de tiosulfat de sodiu 0,1 n, 5 ml soluţie tampon de acetat de sodiu şi se titrează cu complexon pînă la dispariţia coloraţiei galbene, fără a se adăuga indicator. Concomitent, se face şi o probă martor.

1 ml complexon 0,05 M corespunde la 0,007 21 g teobromină.

Procedeul descris a fost aplicat de noi la dozarea teofilinei şi chininei, luînd în lucru 0,7—0,75 g teofilină şi cantitatea corespunzătoare la 0,10—0,15 g chinină bază. Dizolvarea se face în 5 ml apă şi 1 ml acid clorhidric într-un balon cotat de 25 cm³ şi se completează la semn cu soluţia saturată de sulfat de sodiu.

Se ţine seama de faptul că 1 ml soluţie complexon 0,05 M corespunde la 0,009 01 g teofilină şi respectiv la 0,015 88 g chinină clorhidrică.

Remarcăm că la aplicarea metodelor complexonometrice se folosește aparatura curentă din laboratoarele de analiză și reactivi accesibili, mai ales dacă ținem seama de faptul că în ultimul timp complexonul II este un produs care se prepară și la noi în țară.

Concordanța (redată în tabel) care există între rezultatele obținute prin dozările complexonometrice și prin cele obișnuite ne determină să propunem extinderea aplicării acestor metode de determinare cantitativă în laboratoarele de analiză, precum și introducerea lor în Farmacopeea romînă.

Tabel

Substanța analizată	Metoda F.R. VII (în g%)	Metoda complexonometrică (în g%)	Diferența medie (în %)
Teobromină	99,80	99,85 100,00 99,95	+ 0,11
Fosfat de codeină	99,30	99,58 99,60 99,50	+ 0,26
Sulfat de magneziu	100,00	100,01 99,95 99,98	+ 0,02
Piramidon	99,70	99,80 99,90 99,80	+ 0,13
Sulfat de zinc	99,90	99,75 99,85 99,71	+ 0,07
Carbonat de calciu	99,70	99,55 100,00 99,76	+ 0,07
Hidrazida acidului izonicotinic	99,50	99,50 99,80 99,90	+ 0,23

Avantajele prezentate de aceste metode ne-au încurajat să continuăm seria cercetărilor cu dozarea sărurilor de bismut, cobalt, cupru, mercur, ca și a unor formule magistrale. Rezultatele satisfăcătoare pe care le-am obținut vor face obiectul unei alte comunicări.

BIBLIOGRAFIE

1. SCHWARTZENBACH G. — *Helv. Chim. Acta*, 1945, vol. 28, p. 828.
2. SCHWARTZENBACH G. — *Helv. Chim. Acta*, 1948, vol. 31, p. 1 029.
3. SCHWARTZENBACH G. — *Helv. Chim. Acta*, 1951, p. 341; 1 492; p. 1 503.
4. PRIBIL R. D. — *Coll. of Czechoslov. Chem. Comm.*, 1949, vol. 14, nr. 6, p. 320—330.
5. PRIBIL R. D. — Kompleksonometria, Inostranîh Literatur, Moskva, 1955.
6. PRIBIL R. D. — *Die Pharmazie*, 1953, nr. 8, p. 561—572.
7. PRIBIL R. D. — *Coll. of Czechoslov. Chem. Comm.*, 1953, vol. 18, p. 783—797.
8. SCHWARTZENBACH G. — *Helv. Chim. Acta*, 1947, vol. 30, p. 1 798.
9. LASTOWSKY P. R. — *Jurnal Analiticeskoi Himii*, 1955, nr. 2, p. 128.
10. SOSTSCHEVANOVA M. M. — *Jurnal Analiticeskoi Himii*, 1956, nr. 2, p. 219.
11. SCHWARTZENBACH G. — *Helv. Chim. Acta*, 1949, vol. 32, p. 110; p. 1 314.
12. SUCK V., MALAT M. — *Chemist Analyst*, 1956, vol. 45, (2), p. 30—37.
13. CHENG L. K. — *Chemist Analyst*, 1956, vol. 45, (2), p. 79—81.
14. PERRONET M. — *Comptes rend*, 1949, vol. 229, p. 886.
15. BUDESINSKI B. — *Coll. of Czechoslov. Chem. Comm.*, 1956, vol. 21, nr. 1, p. 225—257.
16. KLEFLIN Z. — *Farm. Glasnik*, 1956, vol. 12, p. 322—325; *C. A.*, 1956, p. 17 315 i.
17. * * * — Farmacopeea Ungară, ed. a V-a, 1954, p. 116.
18. LEROI E., GAUTHIER A. — *Ann. pharm. franc.*, 1953, nr. 5, p. 329.
19. * * * — Farmacopeea Ungară, ed. a V-a, 1954, p. 116.
20. FORSTER W. — *Analyst*, 1953, vol. 78, p. 179—180.
21. GAUTHIER A. J., LEROI E. — *An. pharm. franc.*, 1952, p. 657—666.
22. * * * — Farmacopeea Ungară, ed. a V-a, 1954, p. 113.
23. LANG B. — *Acta Pharm. Hungarica*, 1956, nr. 4, p. 157.
24. LITEANU — *Rev. de Chimie*, 1957, nr. 3, p. 190—201.
25. ADAMOVA E., ZIKA J. — *Ceskoslov. Farmacie*, 1955, vol. 4, p. 9—10.
26. GROEBEL W., SCHNEIDER E. — *Fresenius z. für Anal. Chemie*, 1955, vol. 146, nr. 3, p. 191—201.
27. BUDESINSKY B. — *Die Pharmazie*, 1955, nr. 10, p. 597.
28. BUDESINSKY B. — *Coll. of Czechoslov. Chem. Comm.* 1956, vol. 21, p. 146—154.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСОНОМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ АНАЛИЗЕ МЕДИКАМЕНТОВ

Паулина Гринцеску, Елена Деметреску

После обзора комплексонометрических методов (недавно введенных в количественную аналитическую химию), в котором приводится принцип этого метода, изготовление титрованных растворов комплексона, примененные индикаторы, авторы описывают метод, применяемый в лаборатории при количественном определении различных медикаментозных веществ, как соли кальция, магния, цинка, фосфат кодеина, теобромин, пирамидон и т. д.

Отмечаются преимущества этих методов в сравнении с классическими методами, заключающиеся в сокращении времени, необходимого для выполнения этих работ, и их упрощении.

RÉSUMÉ

L'UTILISATION DES MÉTHODES COMPLEXONOMÉTRIQUES POUR L'ANALYSE DES MÉDICAMENTS

Paulina Grințesco, Elena Demetresco

Après une série de considérations générales, concernant les méthodes complexonométriques introduites récemment dans la chimie analytique quantitative, dans lesquelles sont présentés: le principe de cette méthode, la préparation des solutions

titrées de complexones les indicateurs utilisés, les auteurs décrivent la technique de laboratoire pour le dosage des différentes substances médicamenteuses comme: les sels de calcium, de magnésium, de zinc, le phosphate de codéine, la théobromine, le pyramidon, etc.

On insiste sur les avantages de ces méthodes par rapport aux méthodes classiques, etant donné qu'elles réduisent la durée et simplifient les opérations de laboratoire.

SUMMARY

THE USE OF COMPLEXONOMETRIC METHODS IN DRUG ANALYSIS

Paulina Grințescu, Elena Demetrescu

After a series of general considerations concerning complexonometric methods, which have been recently introduced in quantitative analytic chemistry, in which they present the principle of this method, the preparation of titrated complexon solutions the indicators that are used, the authors give a description of the laboratory technique used in the determination of various medicamental substances such as: calcium, magnesium, zinc salts, codeine phosphate, theobromine, amidopyrine, etc.

Emphasis is laid on the advantages of these methods consisting in a shorter duration and more simple laboratory operations, as compared to the classical ones used heretofore.

ZUSAMMENFASSUNG

ÜBER DIE ANWENDUNG KOMPLEXONOMETRISCHER METHODEN BEI DER ARZNEIMITTELUNTERSUCHUNG

Paulina Grințescu, Elena Demetrescu

Nach allgemeinen Betrachtungen über die komplexonometrischen Methoden, die vor kurzem in die quantitative analytische Chemie eingeführt wurden (Prinzip der Methode, Herstellung der titrierten Komplementlösungen, die angewendeten Indikatoren), beschreiben die Verfasser die im Laboratorium angewandte Technik zur Dosierung der verschiedenen Arzneimittel, wie: Kalzium, Magnesium und Zinksalze, Codeinphosphor, Theobromin, Pyramidon, usw.

Die Vorteile dieser Methode im Vergleich zu den klassischen Methoden bestehen in Zeitgewinn und Vereinfachung des Untersuchungsvorganges.

Dozarea fotometrică a isacenului

Farm. dr. **M. Sterescu**, farm. **M. Dobrovici**

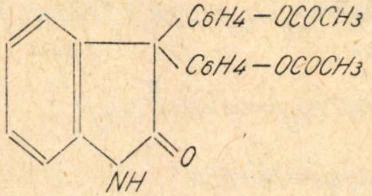
Lucrare executată în Laboratorul de control fizico-chimic al Institutului de cercetări chimico-farmaceutice din București

Isacenul se întîlnește în literatură sub diferite denumiri: orofenin (Farmacopeea U.R.S.S.), difesatin (Codexul francez), diacetildifenolisatin, diacetilbisoxifenilisatin etc.

El a fost preparat pentru prima dată în 1885, de Baeyer și Lazarus (1).

Din punct de vedere chimic, isacenul este: 3,3-di-(p-acetoxifenil)-oxindol; are formula moleculară: $C_{24}H_{19}O_5N$ și greutatea moleculară: 401,40.

Formula sa de structură este următoarea :



Isacenul se prezintă sub forma unei pulberi cristaline, incolore, fără miros și fără gust. Este practic insolubil în apă, puțin solubil în alcool și eter, ușor solubil în soluții alcaline. Se topește între 252 și 254⁰.

Deși în cele mai multe farmacopee oficinal este derivatul diacetilat, în Farmacopeea ungară este înscris derivatul triacetilat.

Isacenul se administrează ca laxativ, sub formă de comprimate a 5 mg, doza uzuală fiind de 3—4 comprimate pe zi.

Obișnuit, pentru dozare se folosește o metodă chimică, și anume determinarea indicelui de saponificare. Metoda este înscrisă în farmacopee și dă rezultate foarte bune la dozarea produsului finit.

În literatură se mai găsesc indicate și metode de dozare în solvenți neapoși.

În cazul comprimatelor (forma de administrare obișnuită a isacenului), metoda chimică este greoaie și puțin precisă, necesitînd și un mare număr de comprimate ; în același timp, prezența excipientului reclamă, pe lîngă o extracție prealabilă, și efectuarea unei probe-martor.

Pentru aceste considerente, ni s-a părut mai potrivit să aplicăm, în cazul comprimatelor, o metodă fotometrică, aceasta fiind mult mai practică, datorită specificității și sensibilității ei.

Literatura de specialitate conține foarte puține indicații privitoare la metodele colorimetrice de dozare a isacenului. Kahane și Sackur (2) recomandă reacția de culoare obținută la tratarea, în mediul alcalin, cu o soluție apoasă de fericianură de potasiu, a unei soluții de isacen în dioxan. Autorul atrage atenția că proporția de dioxan în amestec influențează puternic cinetica reacției și deci și stabilitatea culorii, afirmație verificată și de noi.

Din acest motiv, am încercat modificarea tehnicii de lucru, în așa fel încît reacția să devină mai stabilă și să nu mai depindă într-o proporție atît de mare de concentrația în solvent.

Dintre solvenții încercați de noi, cel care a dat cele mai bune rezultate a fost alcoolul etilic de 96⁰, pe care l-am folosit fără vreo purificare prealabilă. În același timp, am încercat să dăm o explicație reacției de culoare probabilă.

Se știe că fericianura de potasiu reacționează în prezența apei :

$$2\overset{+++}{K_3}[\overset{III}{Fe}(CN)_6]^{3-} + H_2O \rightarrow 2\overset{+++}{K_3}\overset{+}{H}[\overset{II}{Fe}(CN)_6]^{4-} + \tfrac{1}{2}O_2$$

$$3-6=-3 \qquad\qquad 2-6=-4$$

$$K_3[Fe(CN)_6] \rightleftharpoons 3\overset{+}{K} + [\overset{III}{Fe}(CN)_6]^{3-}$$

$$[\overset{III}{Fe}(CN)_6]^{3-} \rightleftharpoons \overset{3+}{Fe} + 6CN^-$$

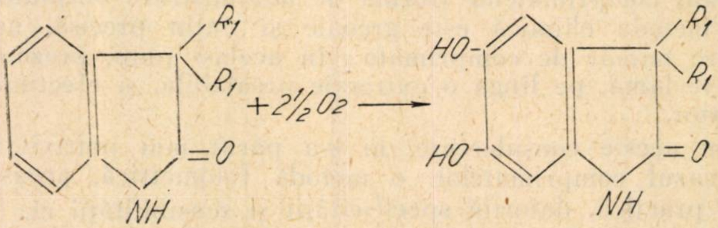
În condițiile noastre de lucru, isacenul poate reacționa cu ionul Fe^{3+}, după două scheme :

a) Datorită alcalinității mediului, are loc o hidroliză a celor două funcții fenolice esterificate. Difenolul rezultat reacționează cu ionul Fe^{3+}, după mecanismul cunoscut :

$$R\begin{matrix}-OCOCH_3\\-OCOCH_3\end{matrix} + 2H_2O \rightarrow R\begin{matrix}-OH\\-OH\end{matrix} + 2CH_3COOH$$

$$3R\begin{matrix}-OH\\-OH\end{matrix} + Fe^{3+} \rightleftharpoons \left[Fe\left(\begin{matrix}O\\O\end{matrix}R\right)_3\right]^{3-} + 6H^+$$

b) Oxigenul format în urma reacției de disproporționare dintre fericianura de potasiu și apă oxidează nucleul isatinei :



iar difenolul rezultat reacționează cu ionul Fe^{3+} după schema expusă la punctul a.

Dintre cele două reacții posibile, prima și anume : formarea difenolului în urma fenomenului de hidroliză, ni s-a părut mai valabilă. Am verificat această presupunere, încercînd să executăm reacția de culoare cu o soluție alcalină și cu una neutră de fericianură de potasiu. După cum era de așteptat, nu s-a obținut nici o culoare în cazul soluției neutre, ceea ce dovedește că ipoteza preconizată de noi a fost corectă.

Partea experimentală

Cercetările întreprinse și ipoteza noastră în legătură cu mecanismul reacției de culoare ne-au permis să stabilim o metodă fotometrică de dozare a isacenului ca substanță și a celui din comprimate.

a) *Principiul metodei*

Metoda se bazează pe reacţia de culoare obţinută prin tratarea, în mediu alcalin, a unei soluţii de isacen în alcool de 96^0, cu o soluţie apoasă de fericianură de potasiu.

b) *Reactivi necesari*

1. Alcool etilic de 96^0.
2. Soluţie etalon de isacen.

Se dizolvă 0,01 g isacen, substanţă-etalon [1], exact cîntărită, pe baia de apă, în 30 ml alcool. După răcire, soluţia se aduce cantitativ într-un balon cotat de 50 cm^3. Balonul se completează cu alcool pînă la semn.

3. Soluţie alcalină de fericianură de potasiu.

Se dizolvă, în 1 000 ml apă, 2 g fericianură de potasiu şi 2 g carbonat de potasiu cristalizat.

c) *Stabilirea curbei tipice de absorbţie şi a curbei-etalon de extincţie*

Se pipetează în patru eprubete, respectiv: 0,25 ml, 0,50 ml, 0,75 ml şi 1 ml soluţie-etalon de isacen. Volumele se completează cu alcool la 3 ml. Se agită, se adaugă apoi în fiecare eprubetă cîte 7 ml reactiv şi se agită din nou. Citirile se fac după 45 de minute de la adăugarea reactivului (deoarece maximum de intenstitate a culorii se instalează după acest interval), pe filtrul spectral nr. 6 (500 mμ), în cuva de 1 cm, folosindu-se ca martor un amestec de 3 ml alcool şi 7 ml reactiv.

Deşi maximul de absorbţie se situează în jurul benzii de 530 mμ (filtrul spectral nr. 5), extincţiile s-au citit pe filtrul spectral nr. 6[2], deoarece am constatat că pe acest filtru citirile sînt mai exacte. Pe baza citirilor, s-a construit curba-etalon de extincţie.

În graficul 1, prezentăm variaţia extincţiei în funcţie de timp, iar în graficul 2, curba etalon de extincţie şi curba tipică de absorbţie, cu 2 maxime de absorbţie caracteristice (la 530 mμ şi în regiunea violetă a spectrului).

d) *Dozarea isacenului din comprimate*

Se cîntăresc zece comprimate de isacen, se pulverizează şi, într-un balon cotat de 50 cm^3, se cîntăreşte exact o cantitate corespunzătoare la două comprimate (0,01 g) de isacen. Se adaugă 40 ml alcool cald (50—60^0) şi se agită puternic timp de 10 minute. După

---

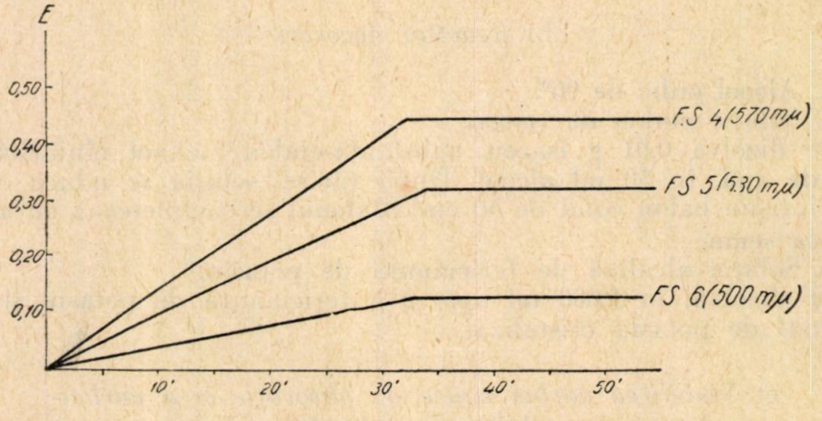
[1] Am folosit ca etalon o substanţă de import, care — în urma analizării ei — a corespuns, din punct de vedere fizico-chimic, Codexului francez, ed. VII, 1949.

[2] Determinările s-au efectuat cu un fotometru tip Pulfrich din U.R.S.S.

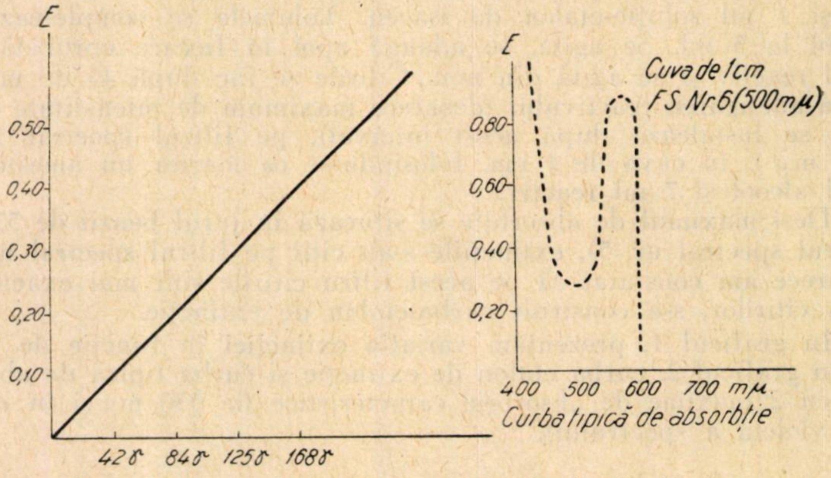
răcire, balonul se completează cu alcool pînă la semn; se agită din nou.

Se filtrează cîţiva mililitri din această soluţie, după îndepărtarea prealabilă a primilor 10 ml filtrat.

Într-o eprubetă se pipetează 0,5 ml soluţie, se adaugă 2,5 ml alcool şi se agită; se pipetează apoi 7 ml reactiv şi se agită din nou.



Graficul 1. — Curba etalon de extincţie a complexului colorat al isacenului cu ionul Fe^{3+}



Graficul 2. — Curba variaţiei extincţiei în funcţie de timp.

Extincţia se citeşte după o oră pe filtrul spectral nr. 6 (500 m μ), în cuva de 1 cm, faţă de proba-martor, constituită dintr-un amestec de 3 ml acool şi 7 ml reactiv. Extincţia citită se raportează la curba-etalon.

Cantitatea de isacen exprimată în miligrame pentru un comprimat se calculează după formula: 21 x E, în care: E = extincţia citită.

Eroarea metodei nu depăşeşte ± 5%, după cum se vede din tabel.

Tabel

Cantitatea de isacen cîntărită (în g)	Cantitatea de isacen găsită (în g)	Eroare (în %)
0,009	0,0092	+2,2
0,01	0,0098	−2
0,011	0,0114	+2,72
0,013	0,0134	+3,07
0,014	0,0137	−2,14

Concluzii

1. S-a experimentat metoda Kahane şi colaboratorii, indicată în literatură pentru dozarea fotometrică a isacenului, constatîndu-se o slabă stabilitate a culorilor şi dependenţa acestora, într-o mare măsură, de cantitatea de dioxan adăugată.

2. Prin folosirea alcoolului etilic în locul dioxanului, s-a dovedit o mai mare stabilitate a culorilor obţinute, maximul de intensitate instalîndu-se după cel mult 45 de minute.

3. Metoda experimentală s-a aplicat la dozarea isacenului din comprimate.

4. S-a emis o ipoteză asupra mecanismului reacţiei de culoare.

BIBLIOGRAFIE

1. BAEYER LAZARUS — *Ber*, 1885, nr. 18, p. 2 641.
2. KAHANE M., SACKUR O. — *Ann. pharm. franc.*, 1953, nr. 11, p. 103—9.

РЕЗЮМЕ

ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИСАЧЕНА

М. Стереску, М. Добрович

Авторы изменили фотометрический метод определения исачена, предложенный Кагане и Сакуром, заменив диоксан этиловым алкоголем. При этих условиях цветная реакция является гораздо более стойкой и не зависит от количества прибавленного растворителя.

Метод был применен авторами при количественном определении исачена в таблетках.

Авторы выдвинули следующую гипотезу относительно механизма цветной реакции: щелочность среды вызывает гидролиз эстерифицированных феноловых функций, а полученный дифенол реагирует с ионом Fe^{+++}.

RÉSUMÉ

LE DOSAGE PHOTOMÉTRIQUE DE L'ISACÈNE

M. Steresco, M. Dobrovici

On a modifié la méthode photométrique de dosage de l'isacène, proposée par Kahane et Sackur en remplaçant le dioxane par de l'alcool éthylique. La réaction de

couleur. dans ces conditions, est beaucoup plus stable et elle ne dépend plus de la quantité du dissolvant.

La méthode a été appliquée par les auteurs pour le dosage de l'isacène dans les comprimés.

Ils ont émis aussi une hypothèse sur le mécanisme de la réaction de couleur, à savoir: l'alcalinité du milieu provoque une hydrolyse des deux fonctions phénoliques estérifiées, et le diphénol qui en résulte réagit avec l'ion Fe^{3+}.

SUMMARY

PHOTOMETRIC ISACEN DETERMINATION

M. Sterescu, M. Dobrovici

A modification was brought to the photometrie method of isacen determination, as suggested by Kahane and Sackur, by using ethylic alcohol instead of dioxane. In these circumstances the colour reaction is much more stable and does not depend any more on the amount of solvent added.

The authors have applied this method in the determination of isacen in tablets.

They also suggested a hypothesis on the mechanism of the colour reaction, namely: the alkaline reaction of the medium causes hydrolysis of the two esterified phenol groups and the resulting diphenol reacts with the Fe^{3+} ion.

ZUSAMMENFASSUNG

PHOTOMETRISCHE BESTIMMUNG DES ISAZENS

M. Sterescu, M. Dobrovici

Das von Kahane und Sackur angegebene Verfahren zur Bestimmung des Isazens wurde in dem Sinne geändert, daß an Stelle von Dioxan Äthylalkohol verwendet wird. Auf diese Weise ist die Farbreaktion viel anhaltender und hängt nicht mehr von der Menge des ausgesetzten Lösungsmittels ab.

Das Verfahren wurde von den Verfassern bei der Bestimmung des Isazens in Tabletten gebraucht.

Die Verfasser stellen auch eine Vermutung betreffend den Mechanismus der Farbreaktion auf, u. zw.: die Alkalinität des Milieus ruft eine Hydrolyse der zwei esterifizierten Phenolanteile hervor, das sich ergebende Diphenol aber geht eine Verbindung mit dem Ion Fe^{3+} ein.

---

*O nouă metodă colorimetrică pentru determinarea cantitativă a sodiului**

Farm. *I. Grecu*, farm. *I. Bucerzan*

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie organică al Facultății de farmacie din Cluj

În literatură sînt descrise puține reacții chimice de identificare și dozare a sodiului, deoarece ionul sodiu, datorită sarcinii sale electrice mici, formează greu cu anionii săruri insolubile sau colorate.

* Comunicare prezentată la Societatea științelor medicale, Filiala Cluj, Secția de farmacie, la 26 iunie 1956.

Gravimetric, ionul de sodiu se poate doza sub formă de clorură de sodiu (5) sau de hidroxostibiat de sodiu, $Na[Sb(OH)_6]$, prin precipitare cu o soluție apoasă de hidroxostibiat de potasiu în prezența hidroxidului de potasiu (3,8) și, în sfîrșit, sub forma unei combinații insolubile de uranil, zinc și sodiu $[UO_2(3ZnNa)CH_3COO]_9$ $9\ H_2O$, prin precipitare cu o soluție de acetat de uranil în prezența acidului acetic.

Din acetatul de uranil-zinc-sodiu, sodiul se poate determina volumetric (9) cu o soluție titrată de hidroxid de sodiu, conform reacției :

$$[UO_2(3\ ZnNa)\ CH_3COO]_9 + 8\ NaOH \rightarrow 3\ UO_2(OH)_2 + Zn\,(OH)_2 + 9\ CH_3COONa.$$

Tot volumetric sodiul mai poate fi dozat indirect pe cale iodometrică (3), prin dizolvarea precipitatului de hidroxostibiat de sodiu cu acid clorhidric conc. și oxidarea ionului I^- de către ionul Sb^{5+} rezultat.

Atît metodele gravimetrice, cît și cele volumetrice de determinare cantitativă a sodiului sînt însă destul de dificile.

Colorimetric, ionul sodiu se poate doza prin metode indirecte. Dintre acestea, amintim procedeul de dozare bazat pe colorația pe care o dă acetatul de uranil-zinc-sodiu cu ferocianura de potasiu (1).

O altă metodă (4) constă din precipitarea ionului de sodiu sub formă de hidroxostibiat și dizolvarea precipitatului în acid clorhidric conc. ; stibiul este apoi precipitat cu o soluție de sulfură de sodiu sub formă de sulfură de stibiu (Sb_2S_3). Culoarea portocalie obținută este dozată colorimetric în prezența unei soluții martor.

Întrebuințarea tioureei la determinarea cantitativă colorimetrică a stibiului (2;6;7), ne-a condus la stabilirea unei noi metode colorimetrice indirecte de determinare cantitativă a sodiului.

Ionul sodiu se dozează astăzi direct folosind fotometrul de flacără.

Principiul metodei propuse de noi constă în precipitarea sub formă de hidroxostibiat de sodiu a ionului sodiu din produsul analizat, dizolvarea precipitatului în acid clorhidric conc. și tratarea cu o soluție clorhidrică de tiouree, cînd se obține un produs complex colorat în galben verzui, care se colorimetrează față de o soluție etalon.

Din cantitatea de stibiu aflată se determină indirect sodiul conținut în produsul analizat.

Partea experimentală

Reactivi

a) *Soluție de hidroxostibiat de potasiu.* Se dizolvă 10 g hidroxostibiat de potasiu, fin pulverizat, în 500 ml apă fierbinte. Se mai încălzește soluția 3—5 minute și se răcește imediat într-un curent de apă. Se adaugă apoi 15 ml soluție de hidroxid de potasiu 10% lipsită de sodiu, se amestecă și se filtrează într-un flacon bine spă-

iat. Soluția astfel preparată poate fi păstrată la temperatura ordinară cel puțin o lună.

b) *Acid clorhidric d = 1,15.*

c) *Alcool 95%.*

d) *Alcool 30 și 50%.*

e) *Soluție de hidroxostibiat de sodiu (standard).* Se adaugă la 500 ml soluție de hidroxostibiat de potasiu răcită (a) 50 ml dintr-o soluție de clorură de sodiu 2,5%; apoi, sub continuă agitare, menținînd soluția la rece, 110 ml alcool de 95%. Se lasă în repaus cca. 1—2 ore pentru a se depune precipitatul de hidroxostibiat de sodiu format, care se filtrează la trompă, se spală cu alcool de 50% pînă ce apa de spălare nu mai dă nici o colorație cu soluția de tiouree (f) și se usucă în exsicatorul de vid.

Se cîntăresc apoi 1,1080 g hidroxostibiat de sodiu, preparat în condițiile arătate, și se dizolvă într-un balon cotat de 1 000 cm³ cu ajutorul a 125 ml acid clorhidric d=1,15, completîndu-se la semn cu apă distilată.

1 ml din această soluție conține 0,1 mg sodiu.

f) *Soluție de tiouree.* Se saturează la rece cu tiouree 100 ml amestec 1 : 2 de acid clorhidric conc. și apă; peste soluția obținută se mai adaugă 20 ml din amestecul 1 : 2 de acid clorhidric și apă, păstrîndu-se într-un flacon bine închis.

Modul de lucru

Se cîntăresc la balanța analitică, în două pahare Berzelius, 0,1—0,2 g substanță de analizat; aceasta se dizolvă în puțină apă distilată, se răcește pînă la 0° și se adaugă o soluție de hidroxostibiat de potasiu (a) în mic exces. Se adaugă apoi circa 20—25 ml alcool 95%, agitîndu-se continuu cu o baghetă de sticlă cu vîrf de cauciuc.

După 30—40 minute precipitatul format se trece printr-un creuzet filtrant și se spală cu alcool de 30%, pînă cînd soluția de spălare nu mai dă nici o colorație cu soluția de tiouree (f). Se adaugă apoi direct în creuzetul filtrant acid clorhidric d=1,15 pentru dizolvarea precipitatului format și se trece cantitativ într-un balon cotat de 100 cm³, completînd la semn cu soluția clorhidrică de tiouree (f).

În alt balon cotat de 100 cm³ se pipetează 50 ml soluție standard de hidroxostibiat de sodiu (e), care se completează la semn cu soluția clorhidrică de tiouree (f).

Colorațiile celor două soluții se determină la un colorimetru Duboscq, stabilindu-se, în funcție de cantitatea de stibiu găsită, cantitatea de sodiu din produsul analizat.

În determinările noastre am folosit următoarele substanțe frecvent întrebuințate în practica farmaceutică: clorura de sodiu, benzoatul de sodiu, salicilatul de sodiu, și paraaminosalicilatul de sodiu.

Rezultatele obținute sînt redate în tabel.

TABEL

Denumirea substanței	Cantitatea luată în lucru	Cantitatea de sodiu corespunzătoare teoretic	Cantitatea de sodiu determinată colorimetric	Cantitatea de sodiu găsită	Eroare în sodiu (în %)	Cantitatea de substanță corespunzătoare la sodiul găsit	Eroare în substanță (în %)
Clorură de sodiu	0,124 2	0,048 85	0,002 954	0,049 00	+ 0,30	0,124 6	+ 0,32
	0,128 6	0,050 89	0,002 705	0,051 11	+ 0,43	0,129 1	+ 0,39
	0,136 2	0,053 56	0,002 831	0,053 74	+ 0,33	0,136 7	+ 0,36
	0,140 2	0,069 58	0,003 688	0,069 94	+ 0,51	0,140 9	+ 0,49
Benzoat de sodiu	0,184 7	0,029 47	0,001 563	0,029 52	+ 0,16	0,185 0	+ 0,15
	0,189 5	0,030 35	0,001 606	0,030 45	+ 0,32	0,190 1	+ 0,31
	0,191 9	0,030 61	0,001 625	0.030 69	+ 0,25	0,192 4	+ 0,26
	0,206 4	0.033 05	0,001 758	0,033 22	+ 0,51	0,207 4	+ 0,48
Salicilat de sodiu	0,267 0	0,038 37	0,002 041	0,038 56	+ 0,43	0,268 3	+ 0,49
	0,284 2	0,041 01	0,002 262	0,041 18	+ 0,41	0,285 2	+ 0,40
	0,287 1	0,041 15	0,002 186	0,041 31	+ 0,38	0,288 2	+ 0,37
	0,296 2	0,042 73	0,002 262	0,042 96	+ 0,53	0,297 7	+ 0,52
Paraaminosalicilat de sodiu	0,189 5	0,020 62	0,001 097	0,020 72	+ 0,48	0,190 4	+ 0,47
	0,220 4	0,024 00	0,001 266	0,023 91	— 0,37	0,219 5	— 0,40
	0,226 3	0,025 25	0,001 344	0,025 39	+ 0,55	0,227 6	+ 0,57

Din acest tabel se constată că metoda preconizată de noi poate fi aplicată cu rezultate bune la determinarea cantitativă a sodiului din produsele farmaceutice.

Ţinînd seama de rezultatele obţinute experimental, şi întrucît faţă de metodele clasice de determinare a sodiului procedeul propus de noi este comod, rapid şi exact, considerăm că el va putea fi aplicat pe scară largă în laboratoare.

BIBLIOGRAFIE

1. MANTA I., CIPLEA AL. — Metodele Laboratorului clinic, editura Cartea romînească, Sibiu. ed. I, 1944, p. 69—70.
2. FINKELCHTEIN, KRINTCHOVA — *Chimie analitique*, 1955, vol. 37, nr. 3, p. 113.
3. KRAMER, TISDALL — Manualul chimistului, Editura tehnică, Bucureşti, vol. 1., 1949, p. 672.
4. DURUPT D. — Micromethodes et semimicromethodes appliquées aux analyses chimiques du sang et des humeurs, Editura A. Poinat, Paris, ed. a II-a, 1930, p. 308.
5. MACAROVICI GH. C. — Manual de chimie analitică cantitativă, Editura tehnică, Bucureşti, 1956, p. 124—125.
6. NIELSCH W., BÖLTZ G. — *Chimie analitique*, 1955, vol. 37, nr. 4.
7. POPPER E., OLTEANU I., POPESCU H., SUCIU G. — *Revista de chimie*, 1956, nr. 6, p. 368.
8. TCHECHEV — *J. analit. chim.*, 1954, vol. 9, nr. 4, p. 239—244.
9. * * * — *Uspehii Himii*, 1952, vol. 21, p. 82.
10. * * * — Farmacopeea Romînă, ed. a VI-a, Bucureşti, 1948, p. 338, 347, 365.

РЕЗЮМЕ

НОВЫЙ КОЛОРИМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАТРИЯ

И. Греку, И. Бучерзан

Был уточнен новый колориметрический метод для непрямого количественного определения натрия.

Метод основывается на осаждении в форме гидроксостибиата натрия иона натрия из анализируемого продукта, на растворении образовавшегося осадка в концентрированной хлористоводородной кислоте и ее обработке насыщенным раствором тиомочевины в хлористоводородной кислоте 1 : 2; полученная желто-зеленая окраска колориметрируется при помощи стандартного раствора.

Метод применялся с хорошими результатами при количественном определении хлористого натрия, бензойного натрия, салицилового натрия и натриевой соли пара-аминосалициловой кислоты.

RÉSUMÉ

UNE NOUVELLE MÉTHODE COLORIMÉTRIQUE POUR LA DÉTERMINATION QUANTITATIVE DU SODIUM

I. Grecu, I. Bucerzan

Il s'agit de la mise au point d'une nouvelle méthode colorimétrique pour le dosage indirect du sodium.

La méthode est basée sur la précipitation, sous forme d'hydroxostibiate de sodium, de l'ion de sodium du produit à analyser, la dissolution du précipité ainsi formé dans de l'acide chlorhydrique concentré et le traitement de ce dernier avec une solution saturée de thio-urée dans de l'acide chlorhydrique 1:2, on évalue la coloration jaune-verdâtre par la colorimétrie, par rapport à une solution étalon.

Le procédé a été appliqué, avec de bons résultats, pour doser les substances médicamenteuses suivantes: le chlorure de sodium, le benzoate de sodium, le salicylate de sodium et le P.A.S. sodique.

SUMMARY

A NEW COLORIMETRIC METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF SODIUM

I. Grecu, I. Bucerzan

A new colorimetric method was devised for the indirect determination of sodium.
The method is based on the precipitation of the sodium ion, as sodium hydroxostibiate, from the substance to be analysed, the dissolution of the resulting precipitate in concentrated hydrochloric acid, and the treatment of the latter by a saturated solution of thiourea in hydrochloric acid 1 : 2. The greenish yellow colour obtained is estimated colorimetrically by comparison with a standard solution.
This method was applied with good results in the determination of the following medicamental substances: sodium chloride, sodium benzoate, sodium salicylate, and sodic PAS.

ZUSAMMENFASSUNG

EINE NEUE KOLORIMETRISCHE METHODE ZUR QUANTITATIVEN DOSIERUNG DES NATRIUMS

I. Grecu, I. Bucerzan

Es wird eine neue kolorimetrische Methode zur indirekten Dosierung des Natriums beschrieben.
Die Methode beruht auf der Ausfällung als Natrium-Hydroxostibiat des Natriumions aus der zu untersuchenden Substanz, der Auflösung des in konzentrierter Salzsäure gebildeten Niederschlages sowie dessen Behandlung mit einer gesättigten Lösung von Thio-Harnstoff in Salzsäure 1:2; die resultierende grünlich-gelbe Farbe wird kolorimetrisch mit Standardlösungen verglichen.
Diese Methode wurde mit guten Ergebnissen bei der Dosierung folgender Arzneimittel angewandt: Natrium chloratum, Natrium benzoicum, Natrium salicylicum, Natrium — PAS.

In atenția autorilor

Aducem la cunoștința cititorilor noștri că începînd de la 1 ianuarie 1958 redacția revistei nu va mai primi spre publicare decît materiale care au fost în prealabil comunicate în ședințele filialelor, subfilialelor sau a cercurilor Societății științelor medicale (cu excepția recenziilor, rezumatelor și traducerilor). În consecință, redacția revistei va restitui autorilor lucrările primite după această dată și care nu vor fi însoțite de confirmarea comunicării lor. Articolele restituite vor putea fi trimise din nou redacției dacă ele vor fi prezentate ulterior în ședințele de comunicări ale societății științelor medicale și vor purta confirmarea președintelui Secției respective.

Prepararea unei soluţii apoase stabile de luminal

Farm. dr. P. Gotterbarm, Timişoara

Pentru prepararea medicamentelor de consistenţă lichidă, în a căror compoziţie intră şi luminal, se întrebuinţează astăzi în farmacie aproape exclusiv sarea de sodiu a acestei substanţe. Numai foarte rar se prescriu mixturi conţinînd şi o cantitate suficientă de solvent alcoolic (în general tincturi), care să facă posibilă dizolvarea şi păstrarea în soluţie a luminalului.

Luminalul sodic este destul de solubil în apă (1 : 2), însă soluţiile sale apoase sînt nestabile şi după un timp relativ scurt (1—2 ore) încep să se descompună.

În literatură se găsesc indicate numeroasele cercetări întreprinse pentru a se stabili gradul de descompunere, timpul maxim şi temperatura optimă de păstrare a soluţiilor apoase de luminal sodic. Vom cita doar lucrarea lui G. Ekborn şi colaboratorii (1). Din tabelele prezentate în această lucrare se poate constata că o soluţie de luminal în concentraţie de 10% se descompune mai repede decît o soluţie 0,5% şi că o ridicare de temperatură de numai 30° favorizează şi accelerează mult descompunerea.

Adăugarea unei cantităţi de 10% alcool etilic sau glicerină are o acţiune stabilizantă asupra soluţiilor de luminal ; în schimb, după aceşti autori, calitatea sticlei din care sînt confecţionate recipientele nu are nici o influenţă asupra stabilităţii acestor soluţii.

Reacţia care are loc se poate reda astfel :

$$C_{12}H_{11}O_3N_2Na + H_2O \rightleftarrows C_{13}H_{12}O_3N_2 + NaOH$$

$$C_{12}H_{12}O_3N_2 + H_2O \leftrightarrows C_{11}H_{14}O_2N_2 + C_2O$$

în mediu alcalin

Se formează feniletilacetilureea (care este insolubilă şi se depune) şi bioxidul de carbon.

Deoarece s-a dovedit că adăugarea de substanţe stabilizante (alcool etilic, glicerină, derivaţi pirazolonici, uretan etc.) poate amîna procesul de descompunere, fără însă să-l împiedice definitiv, s-a căutat să se prepare soluţii de luminal în solvenţi potriviţi pentru acidul ca atare, în special pentru obţinerea de soluţii injectabile. Încercîndu-se diferiţi solvenţi organici, ca : etilenglicol, propilenglicol, metilacetamidă, esteri etilici ai glicerinei, s-a constatat că, pe

lîngă alte dezavantaje, acestea prezintă şi proprietatea de a precipita imediat în contact cu apa şi deci nu pot fi utilizate la receptură.

S-a recurs, în continuare, la o altă cale, şi anume aceea de a prepara săruri de luminal cu baze organice, care să nu dea prin hidroliză hidroxizi alcalini şi deci soluţiile apoase să fie mai puţin alcaline. Între altele, s-a experimentat şi etilendiamina, produsul Luvasyl fiind o astfel de combinaţie între luminal şi etilendiamină.

După numeroase încercări personale, în care am utilizat aproape toate bazele organice existente în farmacie (etilendiamina nefăcînd parte dintre acestea), am recurs la dietilendiamină (piperazină), cu care am obţinut cele mai bune rezultate.

Piperazina care se găseşte în oficină este hidratul cristalizat cu 6 molecule de apă. În soluţie apoasă se comportă ca o bază destul de puternică, avînd constanta de disociere la 25° $K = 6{,}4 \times 10^{-5}$ (5). Ea poate fi determinată acidimetric, comportîndu-se faţă de indicatori ca o substanţă monobazică în prezenţa fenolftaleinei şi bibazică în prezenţa metiloranjului.

Din experimentările efectuate rezultă că proporţia optimă a reactanţilor pentru obţinerea unei soluţii perfecte este : 1 mol piperazină la 1 mol luminal.

În aceste condiţii, s-au putut prepara soluţii cu un conţinut de 5, 10 şi chiar 20% luminal, ultimile fiind însă stabile numai 10—15 zile, după care încep să depună cristale.

Partea experimentală

În cadrul experimentărilor întreprinse am preparat soluţii de luminal pur, cu o concentraţie de 5 şi 10%. Urmărirea stabilităţii în timp a acestor soluţii a fost făcută prin determinarea titrimetrică a concentraţiei lor în luminal şi piperazină, folosind pe de o parte soluţii fără stabilizant, iar pe de altă parte, soluţii la care s-au adăugat glicerină şi respectiv uretan ca substanţe stabilizante (5% pentru soluţiile de luminal 5%, şi 10% pentru cele de luminal 10%).

La începutul experimentării, determinările s-au efectuat din 5 în 5 zile, pentru ca — după o perioadă de 20 de zile — intervalul să fie majorat la 10 zile.

Rezultatele obţinute sînt redate în tabel.

Controlul soluţiilor preparate s-a făcut în modul următor :

Dozarea luminalului (6) s-a efectuat alcalimetric pe o probă de soluţie la care s-a adăugat alcool metilic sau etilic, neutru faţă de timolftaleină (astfel încît concentraţia finală în alcool să fie de cca. 65—70%) prin titrare cu hidroxid de sodiu 0,1 n în prezenţa timolfatleinei 1‰.

1 ml NaOH 0,1 n = 23,223 mg $C_{12}H_{12}O_3N_2$

Dozarea piperazinei s-a realizat acidimetric în mod analog, titrînd — în mediu alcoolic — cu soluţie de acid clorhidric 0,1 n în prezenţa roşului de metil.

1 ml HCl 0,1 n = 19,424 mg $C_4H_{10}N_2 \cdot 6\ H_2O$.

După cum se poate vedea din tabel, concentraţia luminalului şi a piperazinei este practic constantă timp de 30 de zile, iar sub-

TABEL

Nr. de zile	Soluţie de luminal pur 5%						Soluţie de luminal pur 10 %					
	Fără stabilizant		Cu stabilizant				Fără stabilizant		Cu stabilizant			
			Glicerină 5 %		Uretan 5 %				Glicerină 10 %		Uretan 10 %	
	Luminal (în %)	Piperazină (în %)	Luminal (în %)	Piperazină (în %)	Luminal (în %)	Piperazină (în %)	Luminal (în %)	Piperazină (în %)	Luminal (în %)	Piperazină (în %)	Luminal (în %)	Piperazină (în %)
1	5,32	5,10	5,24	5,20	5,18	5,20	10,36	10,10	10,42	10,40	10,54	10,20
5	5,40	5,20	5,16	5,30	5,26	5,16	10,46	10,10	10,34	10,30	10,48	10,20
10	5,28	5,20	5,30	5,20	5,18	5,12	10,38	10,18	10,38	10,40	10,56	10,30
15	5,32	5,14	5,26	5,26	5,22	5,16	10,32	10,14	10,48	10,44	10,50	10,26
20	5,24	5,24	5,32	5,22	5,16	5,20	10,28	10,10	10,40	10,38	10,60	10,20
30	5,30	5,18	5,20	5,26	5,26	5,10	10,32	10,20	10,36	10,34	10,50	10,24
40	5,28	5,10	5,26	5,20	5,22	5,10	10,10	10,20	10,10	10,40	10,36	10,20
50	5,20	5,16	5,10	5,16	5,18	5,06	9,70	10,10	9,80	10,30	10,20	10,10
60	4,90	5,10	5,10	5,16	5,10	5,06	9,30	10,04	9,40	10,20	10,10	10,10

stanțele stabilizante (glicerină și uretan) adăugate în diferite concentrații (5 și 10%) nu au influențat cu nimic în acest interval stabilitatea soluției (micile variații care se observă între rezultatele analizelor sînt inerente metodei folosite).

La soluțiile cu o concentrație de 10% se constată o ușoară scădere a acesteia după 1 lună de zile, în timp ce la soluțiile de concentrație 5% scăderea se înregistrează abia după 50 de zile.

Subliniem că în timpul experimentării toate soluțiile au fost păstrate la lumină în sticle albe cu dop de sticlă.

Rezultatele obținute ne îndreptățesc să recomandăm ca soluțiile de luminal să se elaboreze în concentrație de 5% prin adăugare de piperazină, fără nici un alt stabilizant, și în cantități corespunzătoare volumului de lucru din unitatea respectivă. Pe de altă parte, folosirea unei concentrații de 5% ușurează cu mult efectuarea calculelor necesare pentru determinarea cantității de soluție corespunzătoare cantității de luminal prescrisă.

Soluția titrată de luminal-piperazină fără substanțe stabilizante este utilizată de peste un an de zile, cu rezultate bune, în Spitalul clinic orășenesc de adulți nr. 1 din Timișoara, experiențele clinice demonstrînd că efectul terapeutic obținut corespunde dozei de luminal administrate.

Chiar și soluțiile de luminal-piperazină singure, administrate în locul tabletelor, au dovedit o necontestată eficacitate, ele prezentînd și avantajul unei resorbții mai rapide și deci instalarea mai grabnică a efectului terapeutic.

Concluzii

— Experimentările noastre au demonstrat posibilitatea preparării în farmacie a unor soluții apoase stabile de luminal, prin dizolvarea acestuia cu ajutorul piperazinei în proporție de 1 mol la 1 mol. Practic, pentru 1 g luminal se poate lua 1 g piperazină cristalizată, deoarece un mic exces de piperazină nu influențează cu nimic stabilitatea soluțiilor.

— Pentru uzul recepturii se recomandă prepararea în condițiile arătate a soluțiilor de luminal 5%, fără adăugarea altor substanțe stabilizante.

— Soluțiile de luminal-piperazină prezintă avantajul de a fi stabile timp de peste 1 lună, ceea ce nu se poate realiza cu soluțiile de luminal sodic.

— În toate cazurile în care este indicată folosirea luminalului sodic, se pot întrebuința cu succes soluțiile de luminal-piperazină, bineînțeles în cantități echivalente. În acest scop, cantitățile prescrise de luminal sodic se vor înmulți cu factorul 0,9135.

— Utilizînd soluția de luminal-piperazină în locul luminalului sodic se poate evita incompatibilitatea chimică între acesta și bromura de amoniu.

— Soluțiile de luminal-piperazină fac posibilă administrarea luminalului sub formă de picături bolnavilor care nu suportă tabletele sau prafurile conținînd această substanță.

BIBLIOGRAFIE

1. EKBORN G., ERIKSON O., KJELLMARK S. — *C.*, 1944, vol. 1, p. 565.
2. * * * — Komment. z. D.A.B. VI, Editura Springer, Berlin, vol. 1., p. 134.
3. * * * — Gehe's Kodex, Editura Schwarzeck, Dresden, ed. a VII-a, 1937, p. 1 018.
4. GRÜTER R. — *C.*, 1940, vol. 1, p. 3 145.
5. HEILBRON I., BUNBURY H. M. — Dicționarul compușilor organici, Moscova, vol. 3, 1949, p. 497.
6. GERVAY V. — *Pharmaz. Zentrh.*, 1942, vol. 83, p. 493.
7. POETHKE W., HORN D. — *Pharmaz. Zentrh.*, 1955, vol. 94, p. 41.

РЕЗЮМЕ

ПРИГОТОВЛЕНИЕ СТАБИЛЬНОГО ВОДНОГО РАСТВОРА ЛЮМИНАЛА

П. Готтербарм

В целях получения стабильного водного раствора люминала автор произвел ряд лабораторных экспериментов, применив сочетание люминала и пиперазина в пропорции 1 моля на 1 моль.

Исследования для определения стабильности во времени таким образом приготовленных растворов, а также их терапевтической эффективности, доказали ценность этой простой формулы, которая может легко применяться при приготовлении рецептов.

RÉSUMÉ

LA PRÉPARATION D'UNE SOLUTION AQUEUSE STABLE DE LUMINAL

P. Gotterbarm

L'auteur a effectué une série d'expérimentations de laboratoire, afin d'obtenir une solution aqueuse stable de luminal, en utilisant une association de luminal et de pipérazine en proportion de 1 mol. pour 1 mol.

Les recherches effectuées pour déterminer la stabilité à la longue des solutions préparées de cette manière, ainsi que sur leur effet thérapeutique, ont démontré la valabilité de cette formule simple, pouvant être facilement préparée dans les pharmacies.

SUMMARY

PREPARATION OF A STABLE AQUEOUS SOLUTION OF LUMINAL

P. Gotterbarm

With a view obtaining a stable aqueous solution of luminal, the author carried out a series of laboratory experiments, using an association of luminal and piperazine in a proportion of 1 mol. for 1 mol.

The investigations carried out for the determination of the prolonged stability of solutions thus prepared as well as of their therapeutic effect, have proved the validity of this simple formula which can be easily prepared in the laboratory of ordinary chemist's shops.

ZUSAMMENFASSUNG

DIE HERSTELLUNG EINER STABILEN WÄSSRIGEN LUMINALLÖSUNG

P. Gotterbarm

Zur Herstellung einer stabilen wässrigen Luminallösung hat der Verfasser eine Reihe von Laboratoriumsuntersuchungen durchgeführt und eine Verbindung von Luminal und Piperazin im Verhältnis von 1 mol zu 1 mol verwendet.

Die Untersuchungen zur Ermittlung der Dauerhaftigkeit der auf diese Art zubereiteten Lösungen, sowie ihrer therapeutischen Wirksamkeit, haben die Gültigkeit dieser einfachen Methode bewiesen, die ohne Schwierigkeiten bei der Rezeptur durchgeführt werden kann.

*Prepararea medicamentelor injectabile**

Farm. dr. N. Stanciu, farm. dr. A. Opari, farm. dr. Constanța Isbășescu, farm. ing. H. Beral

I. Generalități

Soluții apoase conținînd diferite medicamente. La prepararea medicamentelor injectabile sub formă de soluții apoase se folosesc în mod obișnuit substanțe anorganice sau organice, solubile în concentrația prescrisă ; solubilizarea lor se face, după caz, la rece sau la cald.

Dacă substanța este prescrisă în cantități de 1—5‰, soluția se prepară la greutate, eroarea fiind neglijabilă și identică celei care poate surveni în cazul efectuării ei la volum. Dacă substanțele sînt prescrise în cantități mai mari, prepararea se execută la volum sau, pentru a lucra tot la greutate, se calculează volumul în funcție de greutatea specifică sau de densitate.

Soluțiile apoase pot fi izotonizate prin adăugarea altor substanțe alături de substanța activă, iar un pH apropiat de cel al serului sanguin, adică 7,4, se realizează prin adăugarea de acizi, baze sau soluții tampon. Ajustarea pH-ului trebuie făcută cu mult discernămînt, deoarece pe de o parte unele substanțe precipită sau se descompun la pH-ul neutru sau ușor alcalin, iar pe de altă parte, deoarece acest pH nu trebuie să depășească anumite limite care ar putea provoca reacții locale la administrarea soluțiilor.

În cazul cînd se prepapară soluții injectabile care se administrează în cantități mici, de 1—5 ml, izotonizarea sau stabilirea unui pH optim nu este absolut necesară, deoarece în organism asemenea cantități ajung la un echilibru osmotic și sînt tamponate repede. Totuși, chiar cantitățile mici de soluții sînt mai puțin dureroase la administrare dacă sînt izotonice și neutre.

La prepararea soluțiilor injectabile se folosește „apa distilată pentru injecții" corespunzătoare din punct de vedere chimic și bacteriologic condițiilor prevăzute în Farmacopee.

Apa trebuie să fie proaspăt distilată sau sterilizată imediat după distilare și păstrată steril. Pentru a atrage atenția asupra acestei condiții, folosim în text termenul de „apă sterilizată".

Distilarea apei, sterilizarea și păstrarea ei în condiții sterile trebuie să se facă sub răspunderea unui farmacist, care va supraveghea și operația de transvazare în diferite flacoane, pentru a preveni o eventuală impurificare a apei.

În toate cazurile, înainte de dizolvarea substanțelor respective apa folosită la prepararea soluțiilor injectabile trebuie fiartă și ră-

---

* În Editura medicală va apărea în curînd o monografie care tratează problema medicamentelor injectabile. Din lipsă de spațiu, un capitol important al acestei lucrări, și anume aspectul practic și exemplele de medicamente injectabile, nu a putut fi inclus în monografie.

Considerînd că acest capitol prezintă interes pentru practica farmaceutică, Colegiul de redacție a triat parte din materialul respectiv, pe care îl va publica în cîteva numere consecutive ale revistei „Farmacia".

cită repede, ceea ce duce, atît la sterilizarea, cît și la desaerarea ei ; în anumite cazuri, fierberea cu cărbune activ asigură și purificarea apei.

Apa distilată sterilizată în fiole (care servește la dizolvarea anumitor substanțe sau la diluarea unor soluții în momentul administrării lor), se prepară în aceleași condiții de asepsie și sterilizare ca oricare medicament injectabil, iar fiolele în care ea se introduce trebuie să corespundă condițiilor de neutralitate prevăzute de Farmacopee sau de STAS.

Aceleași condiții sînt valabile și pentru flacoanele sau borcanele în care se păstrează apa distilată. Este interesant de știut că, în decurs de 5 luni, apa distilată sterilizată în fiole de calitate medie, își modifică pH-ul de la 5,55 la 8,0 ; chiar în cazul fiolelor neutre, după o conservare de 2 ani pH-ul se modifică de la 6,2 la 7,0.

În ce privește operația filtrării, menționăm că folosirea filtrelor Seitz pentru toate soluțiile injectabile ar contribui foarte mult la ridicarea calității medicamentelor.

Sterilizarea soluțiilor injectabile apoase se face, după caz, prin filtrare aseptică, tindalizare, încălzire la 100 sau la 120°.

Este important de subliniat că toate operațiile legate de prepararea medicamentelor injectabile trebuie executate în condiții optime de asepsie, chiar și pentru acele soluții care sînt supuse ulterior la o sterilizare la cald.

Soluția apoasă conținînd săruri de alcaloizi. În general, alcaloizii sînt greu solubili în apă, dar sînt solubili în dizolvanți organici și uleiuri grase. Soluțiile apoase saturate au o reacție ușor alcalină ; astfel, pH-ul soluției saturate de atropină este 9,5, al soluției de chinină, 8,8, al celei de efedrină 10,8 etc.

În cazul preparării medicamentelor injectabile se recurge rar la alcaloizi și atunci se folosește ca dizolvant uleiul. Pentru solubilizarea alcaloizilor s-au propus și dizolvanți anhidri, cu ajutorul cărora se obțin soluții stabile și conservabile.

Obișnuit, însă, se prepară soluții apoase, lucrîndu-se cu sărurile respective de alcaloizi.

Pentru a asigura posibilitatea de sterilizare și de conservare a soluțiilor apoase de săruri de alcaloizi, trebuie îndeplinite anumite condiții, și anume :

Apa folosită la prepararea soluției trebuie să fie desaerată și lipsită de urme de metal, care ar putea cataliza unele reacții de oxidare. Pentru a avea mai multă siguranță, se poate barbota în apă bioxid de carbon, care împiedică dizolvarea în timpul operațiilor a oxigenului din aer. Adăugarea de mici cantități de hiposulfit de sodiu este de asemenea indicată, întrucît el inhibă procesele de oxidare, menținînd soluțiile incolore.

Pentru crearea unui pH favorabil în soluție, se poate adăuga acid benzoic, sau — așa cum se prescrie mai des — acid clorhidric. Acizii adăugați asigură o conservare mai bună, stabilizînd substanța și la sterilizare. În unele cazuri, însă, conservarea este defectuoasă chiar în prezența acizilor. Astfel, în mediu acid, datorită mai mult unui viraj de culoare decît unei bune conservări, se întîmplă să nu

apară colorația rezultată din oxidarea substanței, deși ea este descompusă. Acesta este și cazul soluției de adrenalină, care se păstrează incoloră în prezență de acid și de bisulfit de sodiu, deși ea poate fi parțial inactivată. Totuși, prin neutralizarea alcalinității fiolelor acizii înlătură în parte unul din factorii care influențează cel mai mult conservarea soluțiilor de alcaloizi.

Subliniem că soluțiile de alcaloizi trebuie introduse în recipiente pe cît posibil neutre, eventual în prezența unui gaz inert.

Sterilizarea soluțiilor de alcaloizi se face în funcție de substanța activă. O temperatură prea ridicată duce la descompunerea substanței, cu formare de produși inactivi sau chiar toxici. Dacă nu au fost stabilizate, o serie de soluții de săruri de alcaloizi se descompun și se colorează prin sterilizare la 115°. Descompunerile sînt dependente de o serie de factori, ca: temperatură și timp de încălzire, alcalinitatea sticlei, prezența aerului în fiole, disocierea în soluție a alcaloidului, substanțele stabilizante adăugate etc.

Prin cantitățile reduse luate în lucru (1—10‰), în mod obișnuit se obțin soluții hipotonice, care eventual pot fi izotonizate. Ținînd seama că în general se administrează 1—2 ml, izotonizarea soluției nu este absolut necesară și, în multe cazuri, ea nici nu se face.

Soluțiile se pot prepara direct la greutate, deoarece eroarea de volum este minimă. Desigur, cînd se izotonizează soluția sau se adaugă stabilizanți în cantități mai mari, se ține seama de greutatea lor specifică, dacă se lucrează la greutate.

Din cauză că sărurile de alcaloizi sînt sensibile la acțiunea oxigenului, a alcalinității, a luminii și a căldurii, s-a preconizat folosirea recipientelor neutre, realizarea unui pH acid al soluției, adăugarea de substanțe care să acționează ca stabilizanți (sulfiți alcalini, hiposulfiți, hipofosfiți, formaldehidsulfoxilat de sodiu, glutation etc.), executarea operațiilor la lumină artificială și înfiolarea sub un gaz inert, preferabil azot.

Dat fiind că nu se poate stabili o regulă generală de preparare, stabilizare și sterilizare, valabilă pentru toate soluțiile de alcaloizi, se va aplica procedeul cel mai potrivit pentru fiecare caz în parte.

Soluții apoase obținute prin dizolvarea prin intermediu a substanței active. Solubilizarea prin intermediu se aplică atunci cînd substanța activă nu este solubilă în dizolvantul și în concentrația prescrisă.

În unele cazuri, au loc între substanțe reacții chimice din care rezultă un corp solubil care păstrează proprietățile farmacodinamice ale substanței active. În alte cazuri, substanța adăugată în soluție imprimă caractere sau proprietăți noi dizolvantului, care dizolvă substanța activă fără să aibă loc însă vreo reacție chimică (chinină-uretan, piramidion-uretan).

Substanțele active greu solubile pot fi dizolvate prin intermediul unui număr limitat de alte substanțe. Se va căuta să se aleagă totdeauna substanța cea mai potrivită, care — într-o cantitate minimă — poate duce la dizolvarea substanței active și care in-

fluențează cel mai puțin efectul farmacodinamic al acesteia ; substanța ajutătoare și cantitatea ei trebuie să fie astfel alese încît să se ajungă la o concentrație optimă, la posibilități de sterilizare și la o conservare cît mai bună.

La sterilizarea unor astfel de soluții trebuie să se țină seama de proprietățile ambelor componente.

Soluții injectabile uleioase. Medicamentele injectabile sub formă de soluții uleioase se administrează atunci cînd substanța activă nu este solubilă în apă sau cînd se caută un efect de durată, resorbția uleiului — și implicit și a substanței active — fiind mai înceată decît a soluțiilor apoase. Aceste soluții se pot prepara cu uleiuri alimentare neutre, nesicative, pe cît posibil decolorate și, în orice caz, sterile.

Sterilizarea uleiurilor se face prin încălzire cu căldură uscată la etuvă, timp de 2 ore și la 180°.

De obicei se accentuează asupra necesității ca uleiurile folosite la prepararea medicamentelor injectabile să fie neutre. Uleiurile alimentare sînt obișnuit destul de neutre, astfel încît neutralizarea lor constituie o precauție, dar nu o necesitate. Cantitatea redusă de acizi grași liberi nu influențează asupra țesuturilor, iar în unele cazuri ajută chiar dizolvarea mai ușoară a anumitor substanțe.

Prepararea medicamentelor injectabile uleioase trebuie să se facă în condiții de asepsie riguroasă, deoarece ele nu pot fi sterilizate la 180°. Sterilizarea la 120°, așa cum se preconizează uneori, nu duce la rezultate sigure pentru dizolvanții anhidri.

Soluțiile uleioase se prepară, ca și cele apoase, la volum. Cunoscînd greutatea specifică a componentelor sau densitatea lor, se poate face prepararea și la greutate.

Soluții conținînd dizolvanți anhidri. Dizolvanții anhidri se folosesc la prepararea medicamentelor injectabile, în cazul cînd substanța activă are o solubilitate redusă în apă, sau cînd un asemenea dizolvant asigură, față de soluția apoasă, o mai bună stabilizare sau conservare a substanței.

Dizolvanții anhidri se pot întrebuința în amestec cu apă sau puri. În primul caz, dizolvantul servește, fie pentru a mări solubilitatea substanței active — și mai ales stabilitatea ei la sterilizare și conservare — fie, dacă este vorba de suspensii, pentru a asigura o dispersie mai bună. În acest caz, sterilizarea este identică în funcție de substanța dizolvată, cu aceea a soluțiilor apoase.

Cînd se folosește dizolvantul anhidru pur, în mod obișnuit se urmărește dizolvarea substanței active, stabilizarea în mediu anhidru și, în unele cazuri, și resorbția mai înceată. Sterilizarea dizolvantului pur se face, timp de 2 ore, la 160—180°, sau timp de 1 oră, la 180—200°. În acest caz se lucrează cu dizolvantul anhidru proaspăt distilat sau sterilizat separat, soluția injectabilă fiind preparată aseptic.

Dependent de substanță, dizolvantul se folosește pur, în amestec cu alți dizolvanți sau în amestec cu apă. Dat fiind că dizolvanții anhidri au o acțiune proprie, dînd uneori reacții locale, se va căuta ca soluțiile preparate cu un asemenea dizolvant să

fie întrebuinţate în concentraţii mari, astfel încît cantitatea de soluţie administrată să fie minimă (1—2 ml).

După caz, soluţiile se pot izotoniza sau se pot aduce la un pH corespunzător.

Medicamente injectabile preparate sub formă de suspensie. Medicamentele injectabile se prepară sub formă de suspensii atunci cînd substanţa activă este insolubilă în dizolvanţii obişnuiţi sau cînd se urmăreşte un efect de durată.

Substanţa solidă întrebuinţată la prepararea suspensiilor injectabile trebuie să fie pulverizată cît mai fin, atît în scopul obţinerii unui amestec omogen, cît şi pentru a întîrzia sedimentarea ei ; dacă substanţa se încorporează în dizolvanţi anhidri, ea trebuie să fie şi bine uscată. Substanţa solidă nu trebuie să reacţioneze cu dizolvantul sau să se aglomereze în timp.

Introducerea suspensiilor injectabile în borcane sau în fiole trebuie să se facă sub agitare, pentru ca substanţa activă să poată fi repartizată cît mai omogen, iar pentru a uşura agitarea şi omogenizarea suspensiei înainte de administrare, se vor folosi recipiente cu capacitate mai mare.

La prepararea suspensiilor injectabile se pot utiliza şi substanţe care să ducă, prin mărirea vîscozităţii, la o stabilizare mai bună a sistemului bifazic.

Sterilizarea suspensiilor medicamentoase în ulei se face în acelaşi mod ca şi a soluţiilor uleioase ; în ce priveşte suspensiile apoase, dacă substanţa activă permite aceasta, ele se sterilizează la fel ca soluţiile apoase.

În timpul conservării, substanţa solidă sedimentează uneori şi se fixează pe pereţii recipientelor, fiind astfel necesară, înainte de întrebuinţare, o agitare mai îndelungată sau o uşoară încălzire a recipientului. În orice caz, nu se vor administra suspensii care nu au un aspect omogen.

Medicamente injectabile care conţin substanţă solidă. Substanţele active solide se introduc ca atare în fiole în cazul cînd, deşi sînt solubile în apă sau în alt dizolvant, ele nu pot fi sterilizate sau cînd soluţiile lor au o conservare redusă.

Divizarea substanţelor solide în fiole se face cu ajutorul maşinilor. Obişnuit, fiolele sînt de o capacitate mai mare decît cea necesară, dizolvarea substanţei făcîndu-se direct în fiolă.

În acelaşi scop se folosesc şi flacoanele închise cu dopuri de cauciuc.

Uneori, alături de substanţa activă se află în fiole şi o substanţă antiseptică, sau aceasta este introdusă în lichidul cu care se face dizolvarea substanţei.

În general, substanţele introduse în fiole se conservă bine, exceptînd cazul cînd ele se inactivează în timp, chiar în condiţii optime de conservare.

Trebuie subliniat că unele substanţe care sînt livrate în fiole ca substanţă solidă pot să fie prelucrate şi sub formă de soluţii, în prezenţa unor dizolvanţi sau stabilizanţi potriviţi, care permit sterilizarea soluţiilor şi le asigură o conservare bună.

ACID ASCORBIC (Vitamina C)

Pulbere cristalină albă, solubilă în 4 p apă, cu reacție acidă. Soluția injectabilă se prepară în concentrație de 10%.

F.R.VII prevede următoarea formulă, folosită și de industrie:

Acid ascorbic	100,0	
Bicarbonat de sodiu	45,0	
Bisulfit de sodiu	1,2	
Apă sterilizată la	1 000	ml

Preparare. Se dizolvă substanța în apă, în prezență de bicarbonat și de bisulfit de sodiu, se completează la volum, se filtrează, se înfiolează și se sterilizează prin tindalizare la 70°. Soluția are pH-ul 5,3—6,0.

Observații. Calculînd izotonicitatea, rezultă că soluția 10% este hipertonică.

În prezența oxigenului acidul ascorbic se oxidează la acid dehidroascorbic, apoi la alte produse de descompunere mai avansată inactive. În mediul alcalin descompunerea este mai rapidă. Cu bicromați, carbonați și hidroxizi, acidul ascorbic formează săruri. Soluția de ascorbinat de sodiu are un pH de cca. 6,5. Dacă acidul ascorbic nu se neutralizează complet cu bicarbonat de sodiu (45 g, așa cum prevede Farmacopeea în loc de 47,7 g, teoretic) soluția are pH 6 și este mai stabilă. La pH 7 soluțiile se descompun repede și se îngălbenesc. Stabilitatea soluțiilor este mai mare dacă înfiolarea se face în prezența unui gaz inert. F. R. VII prevede ca stabilizant bisulfitul de sodiu. Totuși, cu toate că s-au mai propus și alți stabilizanți ai soluțiilor de acid ascorbic, ca: sulfitul, bisulfitul și hipofosfitul de sodiu, acidul metafosforic, tioureea, tiozaharurile, glutationul etc., nu s-a observat o conservare mai bună în raport cu soluțiile nestabilizate. Dacă înfiolarea nu s-a făcut în atmosferă de bioxid de carbon, fie că au fost stabilizate sau nu, soluțiile conținînd acid ascorbic se descompun repede, ajungînd la o inactivare de pînă la 25% în decursul unui an; în schimb, la soluțiile înfiolate sub bioxid de carbon, se înregistrează în același interval o inactivare de numai cca. 5%.

Dacă neutralizarea acidului ascorbic cu bicarbonat de sodiu se face la 5°, iar filtrarea și înfiolarea se efectuează la aceeași temperatură, soluția rămîne saturată cu bioxid de carbon.

Pentru a compensa faptul că aceeași substanță nu are puritatea 100%, ca și pierderile care survin la sterilizare și conservare, se preconizează uneori să se ia în lucru un exces de 2,8% acid ascorbic.

Sterilizarea soluției de acid ascorbic se face prin tindalizare la 70° sau prin filtrare cu ajutorul filtrelor Seitz sau a bujiilor filtrante. Dacă sterilizarea se face la o temperatură mai înaltă, survin descompuneri.

Buna conservare a soluției depinde de modul de preparare și de stabilizanții folosiți. În condiții normale, prin păstrare soluția se colorează în galben.

ACID NICOTINIC

Pulbere cristalină, albă, solubilă în 70 p apă, cu reacție acidă. Soluția injectabilă se prepară în concentrație de 1,3%.

Industria livrează soluția de acid nicotinic elaborată după formula :

Acid nicotinic	30,0	
Hidroxid de sodiu	15,2	
Acid citric	10,0	
Apă sterilizată la	1 000	ml

Preparare. Se dizolvă acidul nicotinic și acidul citric în 300 ml apă, se adaugă hidroxidul de sodiu dizolvat în prealabil în alți 200 ml apă ; soluția se încălzește la fierbere și după răcire se verifică pH-ul, care trebuie să fie 6,2—6,5. Se completează apoi volumul soluției, se filtrează, se înfiolează și se sterilizează timp de 30 de minute la 100°.

Observații. Farmacopeea U.R.S.S. prevede ca soluția de acid nicotinic 1% să aibă pH-ul 3,0—3,6, iar Farmacopeea ungară înscrie următoarea formulă :

Acid nicotinic	20,0	
Clorură de sodiu	4,0	
Hidroxid de sodiu sol. n	140	ml
Apă sterilizată la	1 000	ml

Soluția se sterilizează la 115° timp de 20 de minute.

Calculînd izotonicitatea, rezultă că soluția de acid nicotinic 30‰ este izotonică. Pentru a evita folosirea unei soluții acide, acidul nicotinic se neutralizează cu hidroxid de sodiu. Sarea de sodiu disociind însă alcalin, în formulă se prevede un exces de hidroxid de sodiu, care, prin adăugarea acidului citric, să conducă la formarea citratului de sodiu, cu rol de substanță tampon. Cantitatea teoretică de hidroxid de sodiu necesară neutralizării acidului nicotinic este de 9,75 g, iar pentru acidul citric de 5,7 g. După cum se vede, însă, în loc de 15,45 g hidroxid de sodiu se iau în lucru numai 15,20 g. Diferența în minus duce la realizarea unui pH acid (cca. 6,5) care asigură sterilizarea și o mai bună conservare a soluției. Dacă se ține seama că hidroxidul de sodiu nu are o puritate de 100% rezultă că deplasarea pH-ului spre mediul acid poate fi uneori și mai pronunțată.

În locul acidului nicotinic se întrebuințează sub formă de soluții injectabile și amida acidului nicotinic.

Soluțiile de acid nicotinic se conservă bine.

ADRENALINĂ

Pulbere cristalină, albă, greu solubilă în apă, solubilă în acizi, cu care formează săruri. 1 g adrenalină corespunde la 1,2 g clorhidrat de adrenalină.

F.R. VII. prevede următoarea formulă :

Adrenalină	1,0
Clorură de sodiu	8,0
Acid clorhidric n	10,0 ml
Metabisulfit de sodiu	0,85
Cloretonă	5,0
Apă sterilizată la	1 000 ml

Preparare. Se dizolvă clorura de sodiu în 400 ml apă ; separat, în 400 ml apă, se dizolvă adrenalina, acidul clorhidric și metabisulfitul de sodiu ; se amestecă cele două soluții, se dizolvă cloretona, se completează la volum, se filtrează, se înfiolează și se sterilizează prin tindalizarea la 70°.

Observații. Prin modul de preparare preconizat se realizează dizolvarea bazei în acid clorhidric cu formarea clorhidratului de adrenalină ; clorura de sodiu servește pentru izotonizare, iar metabisulfitul sau bisulfitul de sodiu au rol de stabilizanți.

Cantitatea teoretică de acid clorhidric n, necesară pentru transformarea adrenalinei în sare este de 5,45 ml. După cum se vede din formulă, acidul se folosește în exces, el fiind necesar, atît pentru a reacționa cu metabisulfitul de sodiu, cît și pentru a se crea un mediu corespunzător în care sarea să fie stabilă la sterilizare și conservare (pH-ul unor asemenea soluții este de 2,5—3,5). Cu tot pH-ul acid, soluțiile obținute nu se pot steriliza la 100° fără a fi parțial descompuse ; din această cauză unele farmacopee le admit puțin colorate.

Pentru stabilizarea soluțiilor de adrenalină s-au propus : acetonbisulfitul de sodiu, formaldehidsulfoxilatul de sodiu, acizii tioglicolic, tiosalicilic și tiolactic, tiozinamina etc. Deși teoretic prezintă o acțiune antagonistă adrenalinei, cloretona prevăzută de unele farmacopee nu influențează — în concentrația indicată — activitatea adrenalinei, ea avînd mai mult rolul de conservant decît de stabilizant al soluției.

Rezultate bune (folosind ca stabilizanți glutationul, cisteina și acidul ascorbic) au fost înregistrate, atît în ceea ce privește stabilizarea soluțiilor de adrenalină în timpul sterilizării și conservării lor, cît și în ce privește acțiunea acestei substanțe [1].

Astfel, lucrînd cu cantități echimoleculare de adrenalină-glutation (1,0 : 1,68), se obține : dizolvarea bazei, pH-ul 6,4, posibilitatea de a steriliza soluția la 115°, precum și conservarea soluției timp de peste 2 ani fără a se observa vreo colorare sau inactivare. Folosind asociația adrenalină-bază — acid ascorbic — glutation în proporția 1,0 : 0,502 : 0,82, soluția rezultată are pH-ul 6,4—6,5 și nu se colorează chiar dacă este încălzită timp de 10 ore la 100°, iar cu cisteină, rezultatele sînt asemănătoare. În schimb soluțiile preparate cu adrenalină-acid ascorbic 1,0 : 0,04 se colorează prin păstrare. Același procedeu de stabilizare s-a experimentat, cu rezultate bune,

[1] Stanciu N., Rădulescu V. — *Bul. Soc. Științe Farm.*, 1940, nr. 5, pag. 165; 1941, nr. 1, p. 48.

și cu unii alcaloizi (ergotoxină). Date fiind rezultatele obținute, este recomandabil ca soluțiile să fie preparate în acest mod, întrucît sînt practic neutre.

Sterilizarea soluțiilor de adrenalină se face, în funcție de stabilizantul folosit, prin tindalizare la 70° sau sterilizare la 100 sau 110°.

În celelalte farmacopee, formula de preparare a soluțiilor de adrenalină este asemănătoare celei prevăzute de F.R.VII.

Soluțiile de adrenalină trebuie conservate la întuneric. Soluțiile care au o concentrație mai mică de 1‰ se prepară în momentul administrării lor, prin diluarea soluției oficinale cu apă distilată sau cu soluție izotonică de clorură de sodiu.

ALBASTRU DE METILEN

Pulbere cristalină, de culoare albastră-închis cu reflexe verzui, solubilă în 30 p apă. Soluția injectabilă se prepară în concentrație de 1%.

Farmacopeea daneză prevede următoarea formulă :

Albastru de metilen	10,0
Sulfat de sodiu	35,0
Apă sterilizată la	1 000 ml

Preparare. Se dizolvă componetele în apă, se completează la volum, se filtrează, se înfiolează și se sterilizează timp de 20 de minute la 115°.

Observații. Soluțiile de albastru de metilen au o conservare limitată. Pentru obținerea unor soluții mai stabile, izotonice și izohidrice, s-a propus următorul mod de preparare :

I.	Albastru de metilen	10,0
	Soluție de hidroxid de sodiu	q.s.
	Apă sterilizată la	500 ml
II.	Zaharoză	94,0
	Apă sterilizată la	500 ml

Cele două soluții se amestecă și se aduc la pH 7,4 cu hidroxid de sodiu.

Sterilizarea se face la 100°, conservarea soluției fiind limitată.

Pentru izotonizare nu trebuie să se folosească clorură de sodiu, din cauza precipitatului care rezultă.

AMIDOPIRINĂ

Pulbere cristalină, albă, solubilă în 20 p apă, cu reacție slab alcalină. Soluția de amidopirină ca atare este prescrisă rar ca soluție injectabilă, din cauza solubilității scăzute a substanței.

Industria prepară sub numele de sedalgin o soluție avînd compoziția :

Analgină	50,0
Amidopirină	100,0
Antipirină	100,0
Cafeină și benzoat de sodiu	25,0
Apă sterilizată la	1 000 ml

Preparare. Se dizolvă cafeina, amidopirina și antipirina în 250 ml apă ; separat, se dizolvă analgina în 200 ml apă ; se amestecă cele două soluții, se completează la volum, se filtrează, se înfiolează și se sterilizează timp de 30 de minute la 100°.

Observații. Faptul că amidopirina prezintă inconvenientul de a fi puțin solubilă a condus la folosirea unor derivați ai antipirinei mai solubili, cum este analgina și melubrina. Astfel, amestecul format din 60% amidopirină și 40% analgină are o solubilitate în apă de cca. 10%. Pentru solubilizare s-au mai preconizat de asemenea amestecuri echimoleculare de amidopirină cu : salicilat de litiu, acid salicilic sau urotropină în exces.

În cadrul experimentărilor noastre, am cercetat posibilitatea solubilizării amidopirinei în apă prin intermediul altor substanțe[1]. În acest scop, s-au studiat sărurile de amidopirină cu acizii benzoic și salicilic. Combinația molară care are loc între amidopirină și acidul benzoic (conținînd 65,5% amidopirină) are p. t. 61°, este insolubilă în apă și formează un lichid uleios ; cu acidul salicilic rezultă o combinație care conține 62,5% amidopirină, are p. t. 56,5° și este solubilă în apă în proporție de cca. 20%.

De asemenea, s-a constatat că amidopirina în prezență de 35% benzoat de sodiu se poate dizolva în apă în proporție de 15%, iar în prezență de 25% salicilat de sodiu, în proporție de 25% (soluțiile avînd pH-ul 7,8 și 7,5).

Soluțiile de amidopirină obținute în prezența benzoatului sau salicilatului de sodiu sînt colorate în galben, ele prezentînd și o acțiune proprie, datorită cantității mari de dizolvant folosit. Soluțiile de amidopirină preparate în prezență de acid clorhidric nu prezintă avantaje.

O solubilizare mai bună a fost realizată în prezență de uretan cu care amidopirina 40% formează un produs eutectic, avînd p. t. 29°. În prezență de 25% uretan, amidopirina se dizolvă în apă în proporție de 25% ; soluția are pH-ul 6,8, se poate steriliza fără descompunere la 100°, fiind conservabilă și bine suportată la administrare intramusculară.

---

[1] Stanciu N., Oprescu N. — *Farmacia*, 1954, nr. 3, p. 39.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ МЕДИКАМЕНТОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Н. Станчу, А. Опари, Констанца Исбэшеску, Х. Берал

LA PRÉPARATION DES MÉDICAMENTS INJECTABLES

N. Stanciu, A. Opari, Constanța Isbășesco, H. Beral

THE PREPARATION OF INJECTABLE DRUGS

N. Stanciu, A. Opari, Constanța Isbășescu, H. Beral

DIE HERSTELLUNG INJIZIERBARER ARZNEIMITTEL

N. Stanciu, A. Opari, Constanța Isbășescu, H. Beral

Aspecte din experiența farmaciilor din Regiunea Cluj în domeniul preparării soluțiilor injectabile

(continuare)

Farm. Al. Szantó, farm. V. Crețu, farm. V. Constantinescu, Cluj

Substanțele medicamentoase folosite la prepararea soluțiilor injectabile

Conservarea și manipularea în bune condiții a substanțelor medicamentoase destinate preparării soluțiilor injectabile trebuie să constituie una din cele mai importante preocupări ale farmacistului. Deși este bine cunoscut faptul că obținerea soluțiilor injectabile corespunzătoare este legată de folosirea unor substanțe de cea mai bună calitate, condițiile în care unele din acestea sînt manipulate și livrate de către oficiile farmaceutice regionale nu pot fi totdeauna considerate ca satisfăcătoare. Astfel, în numeroase cazuri, etichetarea pungilor este insuficientă, fiind prevăzute numai denumirea substanței și numărul buletinului de analiză, lipsind deci indicații importante, ca : proveniența, seria de fabricație, conținutul în apă de cristalizare și conținutul în impurități, date care ar permite să se aprecieze în ce măsură au fost satisfăcute exigențele de puritate impuse de Farmacopee pentru substanțele cu mențiunea *pro injectione.*

De asemenea, reambalarea acestor substanțe la nivelul Oficiului farmaceutic regional, manipularea lor în condiții nesatisfăcătoare (care nu exclud impurificarea), utilizarea ambalajelor necorespunzătoare (simple pungi de hîrtie, uneori chiar fără dublură de pergament) în special la substanțele eflorescente sau delicvescente, expediția comună în lăzi, ceea ce permite contactul direct cu alte substanțe, constituie deficiențe serioase care trebuie eliminate fără întîrziere.

Considerăm că Secția sănătate a regiunii Cluj a făcut un prim pas pentru lichidarea acestor deficiențe, prin dispoziția pe care a

emis-o, de a se înființa la nivelul Oficiului farmaceutic regional o cameră specială de reambalare, unde toate operațiile necesare să se execute în condiții optime și în ambalajele cele mai potrivite, iar anumite substanțe — prevăzute într-un tabel — să poarte mențiunea *pro injectione*.

În ceea ce privește conservarea substanțelor medicamentoase destinate preparării soluțiilor injectabile, credem că este indicat ca acestea să fie păstrate separat de cele întrebuințate la receptură. Aceste substanțe trebuie conservate în condiții speciale, în vase de sticlă cu dop rodat, eventual sterilizate anterior, care să le asigure stabilitatea, conținutul în apă de cristalizare și, totodată, o păstrare aseptică.

De aceea, considerăm complet greșită păstrarea glucozei *pro injectione* în pungi, atît pentru faptul că această substanță poate constitui un bun mediu de cultură pentru microorganisme, cît și pentru că în felul acesta ea este expusă infectării de către rozătoare. De altfel, recomandăm ca, în general, la recepționarea glucozei sau a altor medicamente să se verifice cu atenție punga, aceasta trebuind să fie intactă și să nu prezinte urme de rozătoare.

În ce privește conservarea clorurii de calciu cristalizată (dificilă de realizat sub această formă), în regiunea Cluj s-a generalizat procedeul de a dizolva substanța în apă distilată și a o păstra sub formă de soluție 50%. Deși concentrația de 50% creează un mediu nefavorabil dezvoltării microorganismelor, am recomanda ca soluția să fie făcută cu apă distilată apirogenă recent distilată, apoi divizată în flacoane de mărime convenabilă (în funcție de consum) și sterilizată.

Substanțele care absorb umiditatea, cum ar fi clorura de sodiu, trebuie uscate la 105° pînă la greutatea constantă și astfel conservate în vase bine închise.

Pentru substanțele eflorescente (în special sulfatul de magneziu) primite în pungi și la care, datorită unei parțiale pierderi a apei de cristalizare, se constată un aspect neuniform, recomandăm aducerea lor la forma uscată *(Magnesium sulfuricum siccum)*, conform procedeului indicat de F.R.VII și păstrarea în vase de sticlă bine închise, întrebuințîndu-se la dozare 65% din cantitatea prescrisă pentru produsul cristalizat.

Recipiente pentru soluțiile injectabile

Pentru înflaconarea soluțiilor injectabile, aproape toate farmaciile din regiunea Cluj folosesc sticlele medicinale albe sau albeverzui, ca și sticlele de antibiotice.

Borcanele de sticlă cu dop rodat sînt folosite foarte rar, utilizarea acestora fiind aproape părăsită, din motivele pe care le vom arăta.

Practica demonstrează că este foarte greu să se păstreze neschimbate, în tot timpul utilizării lor, dopurile fiecărui borcan ; din această cauză, nu se mai poate garanta o închidere ermetică sau, invers, se

întîmplă destul de frecvent ca după sterilizare dopul să se înțepenească în gîtul flaconului. De asemenea, greutatea procurării unor flacoane perfect șlefuite și bine etanșeizate, costul ridicat al acestora în comparație cu al sticlelor (fapt care nu este compensat prin alte avantaje), precum și repetatele deschideri necesare în timpul administrării medicamentului — ceea ce creează posibilități mai mari de infectare exogenă a soluției injectabile decît în cazul sticlelor cu gît îngust — sînt tot atîtea motive care justifică abandonarea acestui sistem de ambalare.

Din punct de vedere calitativ, folosirea fiolelor ar fi ideală, însă deocamdată nu poate fi generalizată, deoarece ar necesita cantități extrem de mari de fiole, ca și dotarea fiecărei farmacii cu aparatură specială pentru spălarea, umplerea și închiderea lor ; totodată, operația înfiolării unor mari cantități de soluții injectabile ar răpi prea mult timp și ar face și mai mult simțită lipsa de cadre farmaceutice.

În regiunea noastră, procedeul înfiolării nu se aplică decît la Farmacia clinicilor din Cluj, singura unitate care dispune de utilajul tehnic necesar și unde această metodă este folosită numai pentru cîteva soluții : coleval (elaborat pe cale aseptică), luminal sodic, corfilin, ca și alte cîteva sortimente destinate utilizării în această clinică sau în alte spitale. Și aici, cea mai mare parte a soluțiilor injectabile se înflaconează tot în sticle medicinale, ca și în restul farmaciilor. De altfel, soluțiile injectabile preparate în farmaciile noastre se consumă imediat sau în maximum 10—15 zile de la prepararea lor, în timp ce înfiolarea este neapărat necesară numai în cazul unei conservări îndelungate.

De asemenea, unele unități din regiune folosesc pentru soluțiile injectabile flacoanele de penicilină. Utilizarea acestora, pe lîngă economiile realizate prin recuperarea unor însemnate cantități de sticle rămase după întrebuințarea antibioticelor, prezintă și alte avantaje incontestabile, ca : neutralitatea sticlei și închiderea corespunzătoare, obținută prin dopul de cauciuc. Avînd însă o capacitate prea redusă, posibilitatea de utilizare a acestora se limitează la soluțiile injectabile administrate în cantități mici.

Efectuînd o serie de cercetări privitoare la calitatea sticlelor albe STAS, în scopul determinării condițiilor de folosire și procedeelor pentru reducerea alcalinității lor, Laboratorul regional de controlul medicamentelor din Cluj a ajuns la următoarele concluzii :

— cel mai corespunzător pH (6,2—6,8) îl are apa distilată ambalată în sticlele care au mai fost de cîteva ori folosite la prepararea soluțiilor injectabile (întrucît acestea nu mai cedează alcalinitatea, indiferent de procedeul de spălare utilizat); după această categorie se pot înscrie sticlele noi, nefolosite, fierte cu acid clorhidric 1% și clătite bine cu apă distilată, sau spălate cu acid clorhidric conc. și apoi fierte cu apă distilată sau sterilizate circa 40 de minute în autoclav ;

— simpla spălare cu apă distilată a sticlelor noi, nefolosite, nu este suficientă, pH-ul fiind deviat către 8,5—9 ; în schimb, după fierbere cu apă distilată (sau mai bine autoclavare) timp de cel puțin 40 de minute, pH-ul nu este deviat decît pînă la aproximativ 7—7,2 ;

— spălarea sticlelor noi cu acizi concentraţi (clorhidric, amestec sulfocromic) nu ameliorează pH-ul în măsura obţinută prin fierberea acestora ;

— sticlele medicinale STAS corespund pentru înflaconarea soluţiilor injectabile.

După sterilizarea soluţiilor care au fost înflaconate în sticle noi, spălate cu acizi sau cu alcalii şi clătite cu apă distilată, fără a mai fi fierte, s-a observat adesea apariţia unor microcristale sau corpusculi lucitori. Credem că acest fapt se datoreşte prafului de sticlă lipit de pereţii recipientului, care — la căldură şi sub influenţa presiunii — devine liber. De aceea, farmaciştii practicieni preferă folosirea sticlelor care au mai fost întrebuinţate sau au fost în prealabil fierte ori sterilizate cu apă distilată în autoclav, întrucît acestea nu mai prezintă inconvenientul menţionat.

Pe baza celor arătate, noi recomandăm ca, înainte de folosirea sticlelor care nu au mai fost întrebuinţate, acestea să fie bine spălate cu apă, apoi fierte cel puţin 40 de minute cu apă conţinînd 1% acid clorhidric tehnic, după aceea clătite din nou cu multă apă şi, în sfîrşit, clătite bine cu apă distilată proaspătă, apirogenă. Cu aceleaşi rezultate se poate aplica şi următoarea variantă : se spală bine sticlele cu apă, se clătesc cu acid clorhidric tehnic conc., apoi se clătesc bine cu apă şi apă distilată, se umplu cu apă distilată proaspătă apirogenă şi se fierb cel puţin 40 de minute sau, preferabil, se autoclavează. Prin aplicarea acestei metode se asigură şi o sterilizare a interiorului sticlelor.

În ceea ce priveşte sticlele care au mai fost întrebuinţate, recomandăm ca acestea să fie mai întîi bine spălate (sau chiar fierte) cu alcalii şi săpun, atît pentru îndepărtarea impurităţilor fizice, cît şi pentru dezinfectarea acestor recipiente, provenite de obicei din diferite secţii ale spitalului respectiv. Se spală apoi cu multă apă, se clătesc cu acid clorhidric tehnic conc., se spală din nou cu apă şi, în sfîrşit, se clătesc bine cu apă distilată proaspătă apirogenă. Sticlele recuperate nemaicedînd alcalinitate, nu este absolut necesar ca ele să mai fie fierte şi cu acid şi apă distilată, ca în cazul sticlelor noi. De asemenea, nu indicăm ca spălarea sau fierberea sticlelor să se efectueze cu amestec sulfocromic, el fiind greu de manipulat şi destul de costisitor ; pe de altă parte, acest procedeu nu este cu nimic superior celor indicate de noi.

În sfîrşit, recomandăm ca spălarea sticlelor destinate înflaconării soluţiilor injectabile să fie făcută de un personal auxiliar bine instruit de către farmacist şi în nici un caz să nu se lase această operaţie de răspundere pe seama îngrijitorilor.

În ceea ce priveşte păstrarea sticlelor după spălare, apreciem că cel mai indicat lucru este ca ele să fie menţinute în stare uscată, acoperite cu vată, celofan sau tifon şi depozitate într-un dulap închis, ferite de praf, urmînd ca în momentul întrebuinţării să fie din nou clătite bine cu apă distilată proaspătă apirogenă. Nu putem fi de acord cu procedeul folosit uneori, de a se păstra în condiţii obişnuite sticlele pline cu apă sau apă distilată, deoarece mediul umed este prielnic dezvoltării şi înmulţirii microorganismelor. În Farmacia

clinicilor din Cluj se aplică următorul procedeu : sticlele necesare pentru următoarele zile sînt umplute, după spălare, cu apă distilată și sterilizate timp de 30—40 de minute în autoclav, unde rămîn depozitate pînă în momentul întrebuințării. Este o metodă bună, care asigură, atît sterilitatea, cît și un pH corespunzător și o recomandăm tuturor unităților care au posibilitatea să o aplice.

Procedee de închidere a flacoanelor conținînd soluții

Pentru închiderea flacoanelor care conțin soluții injectabile se utilizează atît dopurile de plută, cît și dopurile de cauciuc (în special cele provenite de la flacoanele de antibiotice).

Dopurile de plută și de cauciuc sînt învelite în hîrtie de celofan la partea inferioară (cea care vine în contact cu soluția), atît pentru a mări etanșeitatea închiderii, cît și pentru a împiedica o eventuală impurificare a soluției ; la partea superioară, dopurile sînt tecturate cu celofan sau cu tecturi obișnuite de hîrtie.

Utilizarea dopurilor de plută nu este lipsită de greutăți, provenite, fie din pricina calității lor, adesea necorespunzătoare, fie din cauza aprovizionării încă nesatisfăcătoare. În afară de aceasta, chiar folosirea dopurilor de plută de calitate bună prezintă o serie de inconveniente. Astfel, porii dopurilor pot constitui adăposturi pentru microorganisme și surse bogate de substanțe pirogene ; sterilizarea lor cu aer cald la temperatura de 160—180° le face să-și piardă elasticitatea și să devină rigide (metoda de a le steriliza prin fierbere timp de 60 de minute în soluție de carbonat de sodiu 2% a fost abandonată, deoarece implica încă două fierberi cu apă distilată, timp de cîte 1 oră); după fierbere cu apă distilată, dopurile de plută pot să închidă bine recipientele respective, însă după un timp oarecare ele nu mai asigură etanșeitatea necesară ; în sfîrșit, flaconul astupat cu dop de plută trebuie să fie deschis înainte de fiecare întrebuințare a soluției injectabile, sistem care a fost înlocuit, la medicamentele produse industrial (cortizon, insulină, antibiotice) cu metoda prelevării soluției prin străpungerea dopului de cauciuc. În consecință, noi sîntem de părere că sistemul de închidere a flacoanelor cu dopuri de plută este imperfect și nu prezintă suficiente garanții pentru menținerea sterilității soluției injectabile.

Totuși, deoarece acest procedeu este încă destul de mult folosit, considerăm util să facem unele recomandări. Astfel, este bine ca, înainte de întrebuințare, dopurile de plută să fie fierte în apă distilată (învelite într-un tifon de care să fie atașată și o greutate). În acest scop se va folosi apă distilată apirogenă, iar fierberea se va face timp de 1 oră. Este absolut necesar ca în momentul aplicării lui partea inferioară a dopului să fie învelită în hîrtie de celofan bine clătită cu apă distilată, iar dimensiunile să fie astfel alese încît să asigure o perfectă etanșeitate cu gîtul sticlei. Pentru a evita infectarea gîtului flaconului precum și pentru că în urma uscării dopului de plută etanșeitatea poate slăbi, este necesar ca dopul să fie tecturat, de preferință cu hîrtie de celofan, și apoi legat. Nu sîntem de părere să se întrebuințeze dopuri de plută recuperate.

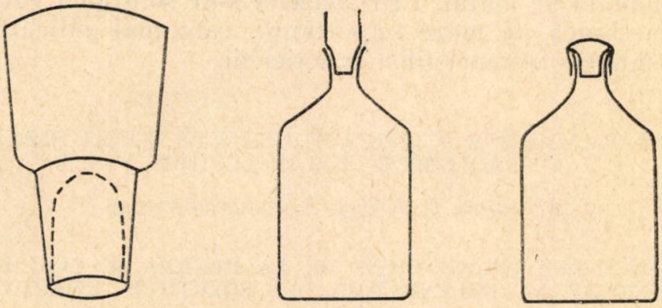
În comparație cu dopurile de plută, utilizarea dopurilor de cauciuc prezintă avantaje incontestabile, atît din punct de vedere tehnic, cît și economic. Astfel, dopurile de cauciuc asigură o mai bună etanșeitate și, deci, o mai bună stabilitate a sterilității soluției respective. Aspirarea soluției în seringi se poate face prin străpungere cu acul, fără a se deschide flaconul. De asemenea, dopurile de cauciuc prezintă avantajul de a se fabrica în țară (spre deosebire de cele de plută care sînt importate). Totodată, ele sînt recuperate de la flacoanele de antibiotice folosite, realizîndu-se astfel economii însemnate. În regiunea Cluj, și credem că și în alte regiuni, se întrebuințează pe scară largă și cu bune rezultate dopurile de cauciuc provenite de la flacoane de antibiotice. Totuși, utilizarea acestora nu este complet lipsită de unele inconveniente. Astfel, adaptarea lor nu este posibilă decît la sticlele medicinale cu gît îngust, de maximum 200 cm^3, fiind necesară — pentru asigurarea etanșeității — întrebuințarea hîrtiei de celofan, atît sub dop, cît și deasupra. De aceea, pentru sticlele cu gură largă sau cu o capacitate mai mare, se utilizează totuși dopurile de plută.

Folosind dopuri de cauciuc recuperate, întrebuințate de mai multe ori, se poate observa uneori o descompunere parțială a cauciucului, care devine lipicios. Acest cauciuc în descompunere poate să constituie un mediu favorabil pentru o infecție în adîncime, greu de combătut. De aceea, noi recomandăm să nu se folosească aceleași dopuri mai mult de două-trei ori și preconizăm ca păstrarea lor după fierbere să se facă în soluție de mercasept 1/20 000, în momentul întrebuințării fiind din nou spălate cu apă distilată.

Studiul efectuat de Laboratorul regional de control al medicamentelor din Cluj asupra comportării dopurilor de cauciuc (provenind de la flacoane de antibiotice), cînd sînt utilizate la soluțiile injectabile, a demonstrat că dopurile respective (atît cele cenușii, fabricate în țară, cît și cele de alte culori, de proveniență străină) nu influențează pH-ul soluțiilor și nu cedează ioni, în schimb pun în libertate substanțe organice. Fierte în prealabil cu soluție de permanganat de potasiu, la a doua fierbere în apă distilată dopurile de cauciuc nu mai cedează substanțe organice reducătoare. Totuși, utilizarea celofanului sub dopul de cauciuc este justificată și se indică nu numai pentru a asigura etanșeitatea dorită, ci și pentru a împiedica impurificarea soluției injectabile cu substanțe organice reducătoare. Pentru a avea o siguranță și mai mare sub acest aspect, recomandăm ca dopurile de cauciuc să fie spălate cu apă distilată, apoi fierte circa 15 minute cu o soluție de permanganat de potasiu 1‰ și apoi din nou bine spălate cu apă distilată înainte de întrebuințare. Se va obține astfel și o bună depirogenare, substanțele pirogene fiind deosebit de sensibile la acțiunea agenților oxidanți.

Farmacistul J. Schaffer, de la Farmacia nr. 8 din Cluj și colaboratorii săi au realizat, cu posibilități de confecționare locală, dopuri de cauciuc de diferite mărimi, cu închidere dublă, care asigură o etanșeitate perfectă, extragerea soluției făcîndu-se prin străpungerea dopului cu acul. Aceste dopuri, confecționate din cauciuc albcenușiu, se compun dintr-o parte mai îngustă de formă tubulară,

care alcătuiește dopul propriu-zis și care se fixează în interiorul gîtului sticlei, închizîndu-l ermetic. Acesta este continuat la partea superioară cu o prelungire cilindrică ceva mai largă, formînd un fel de capușon care se răsfrînge peste gîtul sticlei sub forma unei tecturi bine etanșate pe partea exterioară a gîtului sticlei. Acest sistem de dop asigură o închidere dublă perfectă și dă flaconului un aspect estetic. El prezintă însă inconvenientul că îndoirea capușonului peste gîtul sticlei se face cu oarecare efort, necesitînd în același timp și o anumită dexteritate, neajuns care poate fi înlăturat prin întrebuințarea unui cauciuc mai elastic.



Cercetîndu-se în Laboratorul regional de control al medicamentelor din Cluj calitatea acestor dopuri, ele s-au dovedit chimic corespunzătoare, necedînd ioni sau alcalinitate. Fierte în apă distilată timp de 120 de minute, nu a rezultat un reziduu uscat ponderabil, în schimb au cedat urme de substanțe organice reducătoare ; după o fierbere timp de 10 minute cu soluție de permanganat de potasiu 1‰, acest inconvenient a dispărut. Cu dopurile astfel tratate s-au închis și sterilizat diferite soluții, printre care : sulfatiazol, clorhidrat de papaverină, acid clorhidric diluat.

Controlul chimic al acestor soluții, executat de același laborator, a dat rezultate satisfăcătoare, atît în ceea ce privește păstrarea pH-ului, cît și prezența substanțelor chimice străine. Controlul bacteriologic, efectuat de dr. T. Mureșan, șeful Laboratorului de bacteriologie al Spitalului clinic de boli contagioase din Cluj, a condus de asemenea la concluzii satisfăcătoare, însămînțările făcute la diferite intervale de timp rămînînd toate sterile.

Totodată, rondelele simple de cauciuc plasate între două foi de celofan, care sînt utilizate în farmacia Spitalului clinic de boli contagioase din Cluj la închiderea soluțiilor injectabile, asigură o perfectă etanșeitate ; mai multe probe sterile, închise după acest procedeu, au corespuns controlului bacteriologic chiar după un an și jumătate de la data preparării lor.

În concluzie, apreciem că cel mai bun mijloc de închidere a flacoanelor conținînd soluții injectabile îl constituie dopurile de cauciuc. Întrucît acest sistem de închidere a dat rezultate satisfăcătoare, sîntem de părere ca el să fie îmbunătățit și uniformizat. În acest

scop, propunem ca forurile noastre conducătoare să studieze posibilitățile de a se introduce, la închiderea flacoanelor cu soluții injectabile preparate în farmacii, procedeul de închidere utilizat la antibiotice, cortizon etc., urmînd ca unitățile să fie aprovizionate cu sticle neutre, avînd formatul gîtului standardizat, cu dopul de cauciuc de bună calitate, capușoane metalice de fixare a dopului, precum și cu mici aparate manuale pentru fixarea capușonului. Folosirea flacoanelor-tip pentru păstrarea sîngelui conservat, de mărimi diferite, prevăzute cu dopuri de cauciuc de bună calitate și capușon metalic cu filet, ar constitui de asemenea o rezolvare a necesităților de recipiente pentru înflaconarea soluțiilor injectabile preparate mai ales în farmaciile de spital. Prin aceasta s-ar soluționa corespunzător o problemă tehnică de mare importanță, care mai ridică încă atîtea greutăți în munca farmaciștilor practicieni.

ОПЫТ ФАРМАЦЕВТОВ КЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ В ИЗГОТОВЛЕНИИ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

А. Санто, В. Крецу, В. Константинеску

L'EXPÉRIENCE DES PHARMACIENS DE LA RÉGION DE CLUJ DANS LE DOMAINE DE LA PRÉPARATION DES SOLUTIONS INJECTABLES

Al. Szantó, V. Crețu, V. Constantinesco

THE EXPERIENCE OF THE CHEMISTS OF THE REGION OF CLUJ AS REGARDS THE PREPARATION OF INJECTABLE SOLUTIONS

Al. Szantó, V. Crețu, V. Constantinescu

DIE ERFAHRUNG DER APOTHEKER AUS DEM BEZIRK CLUJ IN DER HERSTELLUNG INJIZIERBARER LÖSUNGEN

Al. Szantó, V. Crețu, V. Constantinescu

*Medicamente noi de sinteză realizate în Institutul de cercetări chimico-farmaceutice**

Chimist Gh. Havaş
Directorul Institutului de cercetări chimico-farmaceutice

Evoluţia continuă şi rapidă a terapeuticii impune o permanentă cercetare în domeniul sintezei de medicamente, atît în ceea ce priveşte realizarea de noi substanţe medicamentoase moderne, cît şi pentru îmbunătăţirea tehnologiei şi calităţii celor aflate în producţie. Această sarcină deosebit de importantă şi dificilă, mai ales în ţara noastră, unde industria de medicamente este foarte tînără, revine Institutului de cercetări chimico-farmaceutice din cadrul Ministerului Industriei Petrolului şi Chimiei.

Avînd în vedere numărul impresionant de noi medicamente, care inundă tot mai mult piaţa mondială, metodologia de selecţionare a problemelor, pentru a fi incluse în planul de cercetare al Institutului, trebuie să se axeze indiscutabil pe o necesitate determinată ştiinţific şi să urmărească în acelaşi timp o finalitate economică.

În acest sens, selecţionarea propunerilor se face în primul rînd pe baza unui studiu terapeutic întocmit pe grupe de afecţiuni şi a unui necesar anual orientativ, medicamentele considerate ca cele mai eficiente în tratamentul grupei respective fiind stabilite de către o comisie de medici specialişti sub egida Sfatului medical ştiinţific din Ministerul Sănătăţii şi Prevederilor Sociale.

Pe baza acestor date se emite o ipoteză de lucru şi se elaborează un studiu tehnico-economic din care rezultă baza de materii prime necesare, complexitatea cercetării, timpul de experimentare — factor de importanţă esenţială pentru medicamentele care au o durată de valabilitate limitată — ordinul de mărime al investiţiilor şi în ultima analiză, rentabilitatea economică a produsului.

Dacă concluziile studiului demonstrează oportunitatea terapeutică şi economică a produsului preconizat, atunci se trece la cercetarea propriu-zisă.

În timpul cercetării se urmăreşte, paralel cu realizarea produsului, obţinerea de randamente maxime, simplificarea operaţiilor şi a aparaturii, avînd ca prin obiectiv în decursul întregului proces

* Din comunicarea susţinută la Societatea ştiinţelor medicale, Filiala Bucureşti, la 26 iunie 1957.

de preparare găsirea de formule și metode care să asigure puritatea, deci calitatea și stabilitatea medicamentului fabricat.

★

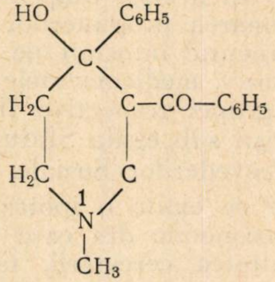
Considerînd util să informăm periodic corpul farmaceutic asupra stadiului actual al cercetării științifice din Institutul nostru, cercetare îndreptată în vederea realizării de noi medicamente romînești, vom inaugura cu acest număr de revistă prezentarea unor asemenea produse sub formă de monografii documentate.

ANESTEZICE LOCALE

Experimentările efectuate de colectivul Secției de sinteze din cadrul Institutului de cercetări chimico-farmaceutice în vederea obținerii de produse anestezice locale moderne mai active și care să nu provoace accidentele novocainei au condus la realizarea a două asemenea substanțe : A.L.U. și Xilina, dintre care prima reprezintă o sinteză originală, medicamentul fiind predat pentru experimentare în diferite clinici, încă din 1954.

A.L.U. Anestezic local universal, (N-metil-3-benzoil-4-hidroxi-4-fenilpiperidină)

Metoda de preparare a fost pusă la punct de către un colectiv de specialiști din cadrul Institutului de cercetări chimico-farmaceutice, Filiala Cluj, alcătuit din prof. I. Manta, chimist F. Gönczi și chimist Gh. Pollak.



Proprietăți fizico-chimice. Produsul se prezintă sub formă de cristale albe, fără miros, cu p.t. 138—140° ; este insolubil în apă, solubil în acetonă și în acizi.

Sarea clorhidrică a acestui produs este o pulbere albă cu p.t. 190—192°, solubilă în apă și insolubilă în eter.

Preparare. Sinteza acestei substanțe s-a realizat printr-o reacție Mannich. Din condensarea metilaminei și a paraformaldehidei cu acetofenonă se obține bis (β-benzoiletil)-metilamină, care sub acțiunea hidroxidului de sodiu se ciclizează formînd produsul final.

Acțiune farmacoterapică. A.L.U. este un anestezic local de lungă durată (acțiunea sa se manifestă timp de 48 de ore, fiind deci mult

mai prelungită decît aceea a novocainei și a cocainei). În ce privește toxicitatea acută a produsului, aceasta este egală cu a novocainei.

A.L.U. este bine tolerat la administrarea subcutanată și intramusculară, nedeterminînd fenomene de intoleranță locală sau generală.

Indicații. Fiind un anestezic local de durată, produsul este indicat în cazul a numeroase intervenții chirurgicale ca : apendicectomii, gastrectomii, tiroidectomii etc., precum și sub formă de infiltrații locale în nevralgii, focare de fractură sau infiltrații ganglionare. Prin acțiunea sa anestezică de lungă durată, A.L.U. determină o sedare favorabilă a durerilor și în perioada postoperatoare.

Contraindicații. A.L.U. este contraindicat în administrare intravenoasă și intrarahidiană.

Posologie. Produsul se utilizează în doze variind între 2 și 100 ml soluție 1%.

Xilina. Xilocain N.D., Xilolicitină *R.D.G.* (clorhidrat de dietilaminoacetovicinalmetaxilidină).

Sinteza acestui produs a fost pusă la punct de colectivul alcătuit din ing. J. Marcus, farm. Al. Bărdeanu și farm. Zoe Teodorescu.

Proprietăți fizico-chimice. Produsul se prezintă sub forma unei substanțe albe, fără miros, cu gust amărui, cu p.t. 76—80° (respectiv 124—126° pentru substanța anhidră) ; este solubilă în apă și în alcool și insolubilă în eter. Xilina este extrem de stabilă în soluție apoasă și, datorită proprietății sale de a fi și termostabilă, ea se poate steriliza prin fierbere chiar în soluție puternic acidă sau alcalină.

Preparare. Pentru sinteza xilinei s-a preconizat o metodă originală, și anume s-a pornit de la metaxilen, produs care se găsește împreună cu ceilalți doi izomeri (orto și para) în fracțiunile aromatice din petrol.

Pentru separarea metaxilenului din acest amestec (foarte greu de fracționat), s-a aplicat metoda de sulfonare și desulfonare selectivă.

Metaxilenul pur astfel obținut se mononitrează realizînd doi izomeri : vicinalnitro- și 4-nitrometaxilen, care se separă prin distilare fracționată.

Vicinalmetaxilenul rezultat se reduce, prin metode obișnuite, la vicinalmetaxilidină.

Prin condensare cu clorură de cloracetil și apoi cu dietilenamină se obține dietilaminovicinalmetaxilidina, care, la rîndul ei cu acidul clorhidric formează în soluție eterică sarea clorhidrică a produsului : xilina.

Obținerea xilinei în condiții avantajoase pentru realizare pe scară industrială a cerut din partea colectivului o muncă susținută și o pregătire tehnică și profesională deosebită.

Acțiune farmacoterapică. Acțiunea anestezică a xilinei se instalează foarte repede, durata ei fiind în raport direct cu concentrația și volumul, de la cîteva minute pînă la cîteva ore. Produsul este supe-

rior novocainei datorită proprietăților pe care le are: de a instala o anestezie mai rapidă și de a avea o acțiune de durată și o putere anesteziantă dublă față de novocaină.

Administrarea xilinei nu conduce la fenomene secundare și nu dă loc la nici un fel de accident. Produsul este perfect tolerat de țesuturi, nu împiedică acțiunea chimioterapicelor și a antibioticelor și nu este alergizant.

Indicații. Xilina poate fi folosită cu succes în toate formele de anestezie clinică, inclusiv în rahianestezii, în chirurgie, obstetrică, O.R.L. și stomatologie.

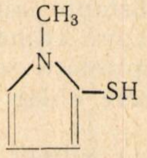
În majoritatea indicațiilor sale ea poate înlocui cocaina deoarece are aceeași activitate anestezică de suprafață fără a produce în schimb obișnuință.

Posologie. Produsul se utilizează în general sub formă de soluții în diluție de 0,5—1%, cu sau fără adrenalină.

MEDICAMENTE ANTITIROIDIENE

Tirazolul. Metimasol N. D. Tapazol N. D.
(1-metil-2-mercaptoimidazol).

Produsul a fost pus la punct de către un colectiv de specialiști alcătuit din chimist S. Dongorozi și chimist M. Cîrja.



Proprietăți fizico-chimice. Tirazolul este o pulbere cristalină, albă sau slab-gălbuie cu p.t. 143—146°; este solubil în apă, alcool, cloroform, greu solubilă în toluen și xilen.

Preparare. Produsul se obține folosind ca materie primă acetatul de vinil, substanță preparată la noi în țară. Prin bromurare în alcool metilic se formează mai întîi dibromderivatul, care trece în bromacetat, iar acesta, la rîndul lui, se condensează cu metilamina. Produsul de condensare se ciclizează în prezența acidului sulfocianic și se formează 1-metil-2-mercaptoimidazol.

Acțiune farmacoterapică. Tirazolul este unul din cele mai puternice medicamente antitiroidiene cunoscute în prezent, activitatea sa fiind de zece ori mai mare decît a metiltiouracilului. Substanța are efect gușogen, producînd modificări citologice tiroidiene și hipofizare, precum și o scădere marcată a metabolismului bazal.

Tirazolul interferează mecanismul enzimatic al sintezei hormonilor tiroidieni, oprind folosirea iodului de către celula tiroidiană. Ca rezultat al prezenței substanței, se obține o frînare marcată a sintezei tiroxinei, diiodtirozinei și triiodtirozinei, urmată de o scădere a proceselor oxidative și o coborîre a metabolismului bazal.

Indicații. Produsul este recomandat în: hipertiroidism, gușă toxică, boala lui Basedow, ca și în pregătirea preoperatorie pentru

tiroidectomie. El trebuie mînuit cu atenție, deoarece supradozajul poate da naștere la accidente toxice, mai ales de inhibare a hematopoezei (agranulocitoză).

Contraindicații. Tirazolul nu este lipsit de efectele secundare ale substanțelor antitiroidiene.

Posologie. Produsul se administrează pe cale bucală în doze de cîte 5—10 mg la fiecare 8 ore.

ANALGETICE ȘI ANTIPIRETICE

Butalginul. Fenilbutazona. Butazolidin N. D.
(1,2-difenil-4-n-butil-pirazolidin-3,5-dion).

Sinteza acestui medicament a fost realizată în fază de laborator de un colectiv alcătuit din farm. dr. I. Selmiciu și dr. Lupu, iar în faza de pilot, de ing. E. Istric și colaboratorii săi, chimist Stumer și farm. Laurian.

Proprietăți fizico-chimice. Substanța se prezintă sub forma unei pulberi albe sau slab gălbuie cu p.t. 103—105°, solubilă în soluții alcaline, metanol și etanol.

Preparare. Elaborarea unui proces tehnologic rentabil a întîmpinat mari greutăți și a necesitat o muncă susținută, din cauza insuficienței datelor din literatură.

Sinteza prevede prepararea bromurii de butil care, prin condensare cu malonatul de etil, formează butilmalonatul de etil. Apoi, prin condensarea butilmalonatului de etil cu hidrazobenzenul, în prezență de butilat de sodiu, rezultă produsul final.

Este interesant de arătat că în decursul întregului proces de preparare preocuparea colectivului a fost îndreptată spre stabilirea unui procedeu economic și cu randament superior. În acest sens, pentru a evita operații greoaie de purificare ca : distilări în vid, fracționări etc., produsele intermediare au fost realizate în condiții de puritate cît mai mare (90—97% pentru bromura de butil și 95% pentru butilmalonatul de etil).

Menționăm că faza cea mai importantă a procesului de preparare (condițiile de condensare a butilmalonatului de etil cu hidrazobenzen) prezintă caracter de originalitate și formează obiectul unui patent romînesc. Pe lîngă toate avantajele amintite mai sus, prin acest patent se elimină și o extracție cu eter, foarte periculoasă din punct de vedere industrial.

Acțiune farmacoterapică. Butalginul este un analgetic și un antipiretic similar piramidonului care, însă, datorită acțiunii sale inflamatoare, prezintă o valoare deosebită ca medicament antireumatic. Pe lîngă aceste acțiuni, butalginul este un bun solubilizant pentru piramidon (cu care acționează sinergic), permițînd administrarea în doză mare a acestuia pe cale parenterală.

Cu toate că DL_{50} a butalginului este mai mică decît cea a piramidonului, totuși administrarea produsului în doze peste 1 g poate cauza o serie de accidente.

Indicații. Tratamentul cu butalgin se va face numai sub supravegherea strictă a medicului. El este folosit în artrite reumatice, spondilite anchilozante, gute, nevralgii, mialgii, miozite, flebite etc.

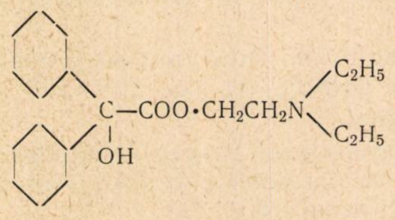
Posologie. Produsul se administrează fie pe cale bucală (tablete a 100 și 200 mg), fie în fiole (sub formă de soluție 20%), doza de atac fiind de 0,60—1 g, iar doza de întreținere, 0,20—0,40 g pe zi. În timpul tratamentului se recomandă în afară de control sanguin, restricție salină și administrare concomitentă de alcaline.

SEDATIVE

Nervatilul. Benactizine N. D. Suavitil N. D.

(benzilat de dietilaminoetanol HCl).

Sinteza acestui produs a fost pusă la punct de un colectiv alcătuit din ing. N. Wassermann și farm. Zoe Teodorescu.



Proprietăți fizico-chimice. Produsul se prezintă sub forma unei pulberi albe, cu p.t. 176—177°, ușor solubilă în apă, alcool și acetonă, insolubilă în eter, acetat de etil etc.

Preparare. Pentru sintetizarea acestui produs s-a pornit de la acidul benzilic, care însă, datorită prezenței grupei OH este foarte greu de esterificat. Problema a necesitat o muncă susținută de cercetare și ea a fost rezolvată prin condensarea acidului benzilic cu dietilaminocloretan în soluție de alcool izopropilic.

Acțiune farmacoterapică. Nervatilul are o acțiune liniștitoare (calmantă), sedativă și anticonvulsivantă asupra scoarței cerebrale. El prezintă avantajul față de celelalte sedative corticale, de a nu fi hipnotic și de a nu afecta metabolismul bazal, de asemenea, somnul barbituric este potențat de nervatil. Pe lîngă aceste acțiuni asupra scoarței cerebrale, nervatilul — în doze terapeutice — este un spasmolitic și anestezic local și are și un efect anticolinergic de tip atropinic.

Indicații. Produsul își găsește o largă întrebuințare în psihiatrie. El face parte din grupa agenților liniștitori care, în prezent reprezintă una din bazele tratamentului ambulatoriu al afecțiunilor nevrotice (nevroză astenică, stări anxioase, depresive, melancolie, insomnii, inadaptabilitate etc.). La copii, nervatilul a dat rezultate bune în ticuri, obsesii și hiperemotivitate.

Posologie. Tratamentul pentru adulți începe cu 2—3 mg pe zi, ajungînd la 5 mg, la copii doza maximă fiind de 3 mg.

RECENZII. REFERATE. NOTE

Noțiuni generale despre radioelemente și aplicațiile lor

I. Gh. Grecu, Cluj, 1956 (64 pagini)

Această broșură reprezintă sinteza unor lecții predate de autor farmaciștilor în cadrul cursurilor de perfecționare de la Institutul de perfecționare și specializare a medicilor și farmaciștilor din Cluj.

Materialul este împărțit în cinci capitole.

În capitolul I, intitulat „Structura atomilor" se fac scurte considerații asupra structurii materiei și a atomului. În continuare, autorul definește cele 4 numere cuantice care caracterizează un electron, descrie cele 7 straturi de electroni (K, L, M, N, O, P, Q), ca și substraturile (s, p, d, f).

În capitolul II „Structura nucleului atomic" se arată că proprietățile atomilor sînt în realitate caracteristici ale nucleului.

Autorul descrie apoi particulele elementare (neutronul, pozitronul, neutrino, mezonii, deutronii, nucleonii) și proprietățile lor, după care analizează forțele nucleare și energia de legătură a particulelor în interiorul nucleului.

În capitolul III, intitulat „Radioactivitatea și elementele radioactive naturale" se face un scurt istoric al descoperirii radioactivității de către Becquerel și al descoperirii elementelor radioactive de către Maria Sklodovska Curie și soțul ei, Pierre Curie. Se studiază apoi natura radiațiilor emise de substanțele radioactive, insistîndu-se asupra proprietăților celor trei feluri de radiații: α β, și γ și asupra proprietăților generale ale radiațiilor emise de substanțele radioactive.

Se discută apoi despre dezintegrarea radioactivă și legile transformărilor radioactive, despre elementele noi care rezultă dintr-o dezintegrare prin particule α sau β și locul pe care il ocupă ele în sistemul periodic al elementelor.

În încheierea capitolului, se descriu cele trei serii (familii) de elemente radioactive: seria uraniului, toriului și actiniului.

În capitolul IV, care tratează despre „Reacții nucleare și energie nucleară", se face o introducere în dezintegrarea artificială a atomilor, dîndu-se definiția reacției nucleare de dezintegrare și a reacției de fisiune și expunînd comparația între reacțiile nucleare și cele chimice.

Se arată apoi că, în 1934, soții Joliot-Curie descoperă radioactivitatea artificială rezultată prin dezintegrări artificiale ale unor elemente ușoare, stabile, supuse bombardărilor cu particule α; elementele radioactive obținute se numesc radioelemente sau izotopi radioactivi ai acestor elemente.

Tot în acest capitol se studiază acceleratorii folosiți pentru producerea particulelor cu energie mare, necesară bombardării elementelor, fisiunea nucleară, reacțiile în lanț, schema de construcție a bombei atomice și efectele produse de explozia atomică.

Se vorbește apoi despre reactorii nucleari, schema de principiu a unui reactor cu uraniu, despre reacțiile termonucleare și principiul bombei cu hidrogen.

În capitolul V, referitor la „Aplicațiile pașnice ale energiei nucleare" sînt descrise aceste aplicații în domeniul transporturilor, în știință și tehnică, în medicină și farmacie.

În ce privește elementele radioactive artificiale folosite în medicină, autorul le împarte în două categorii:

radioaterapice — ca surse de iradiații

radiodetectoare — ca mijloc de cercetare a substanțelor chimice în organism.

Lucrarea este însoțită de o bogată bibliografie, care a permis autorului documentarea amplă impusă de redactarea unui material atît de vast.

În general, broșura are meritul de a pune la dispoziția farmaciștilor din oficine, într-un număr redus de pagini, un material complex, bine sistematizat, care îi poate orienta în problema atît de mult discutată, a energiei atomice.

H. Beral

Farmacopeea polonă *

Apărută în 1937 și reeditată în 1946, Farmacopeea polonă II conținea în partea specială 804 monografii, dintre care: materii prime de origine vegetală și animală — 219; substanțe chimice — 225; preparate galenice — 351; seruri și vaccinuri — 9.

Farmacopeea polonă III a fost elaborată de Comisia Farmacopeei (constituită în decembrie 1948) și a apărut în decembrie 1954, intrînd în vigoare cu începere din 15 mai 1955.

A III-a ediție nu mai conține un număr de 228 de monografii care erau prevăzute în ediția a II-a, în schimb, ea include 212 noi monografii.

În total, a III-a ediție cuprinde 728 de monografii dintre care: materii prime de origine vegetală și animală — 152; substanțe chimice — 265; preparate galenice — 265; antibiotice, produse organoterapice, seruri și vaccinuri, vitamine — 46.

Față de a II-a ediție, schimbările intervenite în ultima ediție sînt următoarele:

1. S-a stabilit și uniformizat nomenclatura botanică și chimică;
2. Greutatea specifică a fost determinată în raport cu temperatura de 20^0 (spre deosebire de ediția precedentă unde aceasta era stabilită la temperatura de 15^0);
3. În majoritatea monografiilor au fost incluse metode de analiză cantitativă, modernizîndu-se astfel un mare număr de procedee analitice;
4. S-au introdus metode analitice de determinare a uleiurilor volatile și a taninurilor din materiile prime de origine vegetală;
5. Pentru metodele analitice care au ca scop determinarea purității, au fost prevăzute soluții standard;
6. Au fost incluse metode de analiză biologică;
7. În afara tabelelor de doze maxime au fost introduse și tabele de doze uzuale pentru adulți și copii.

După apariția ediției a III-a, Comisia Farmacopeei nu și-a întrerupt activitatea, ci — dimpotrivă — și-a reînceput imediat munca, întrucît realizările continue în domeniul medicamentului impun o documentare permanentă asupra acestui progres, în vederea adaptării lui la specificul polonez. Rezultatul acestei munci, *Suplementum I ad Pharmacopeea Polonica editio III* conține numai lucrările Subcomisiei chimice și se află în prezent sub tipar (lucrările celorlalte subcomisii vor fi editate mai tîrziu, sub forma unor alte suplimente).

Acest supliment conține 13 monografii noi: *Acethylcholinum bromatum, Chlorarsenum hydrochloricum, Chloromycetinum racemicum, Cholinum citricum, Decamethonium bijodatum, Dimercaprolum, Hydrasidum acidi izonicotinici, Mercurophyllinum, Methioninum racemicum, Pasalicylum solubile, Pelviranum, Sulfacetamidium, Sulfacetamidum solubile.*

În afară de acestea, opt din monografiile ediției a III-a au fost revizuite: *Acidum formicicum, Aethylium chloratum, Calcium carbonicum praecipitatum, Glucosum, Hydrogenium peroxydatum solutum, Hydrogenium peroxydatum solutum concentratum, Oleum ricini.*

Ca urmare a introducerii unor noi monografii, s-a simțit nevoia de a se completa descrierea următorilor reactivi: *Acidum aceticum 100%, Acidum aminoaceticum, Acidum aminoaceticum solutum 1%, Acidum hydrojodicum, Acidum perchloricum, Acidum picrolonicum, Acidum sulfanicum, Cuprum hydricum, Hydrargyrum biaceticum crystalisatum, Hydrargyrum biaceticum in solutione Acidi acetici 100%, Hydrasinum hydricum, Natrium perchloricum neutrale solutum, Plumbum aceticum in solutione Natrii hydrici, Pyoctaninum coeruleum 6B solutum 0,1% in solutione Acidi acetici 100%, Acidum perchloricum 0,1 n in solutione Acidi acetici.*

Suplimentul mai conține și modificări aduse unui număr de 46 de monografii publicate în ediția a III-a.

Elena Aiteanu

---

* După un material documentar primit din partea Comisiei Farmacopeei din R. P. Polonă.

Incompatibilitățile în receptură

Prof. F. **Modrzejewski**, Varșovia, 1956

In scopul de a informa pe practicieni asupra problemelor profesionale și mai ales asupra celor tehnice, Direcția generală a farmaciilor din Polonia a sprijinit tipărirea unor lucrări științifice, pe care le-a difuzat în toate unitățile sub formă de broșuri întrunite în colecția intitulată „Biblioteca farmaceutică".

Numărul 10 din „Biblioteca farmaceutică" prezintă lucrarea prof. F. Modrzejewski, care tratează despre o problemă permanent actuală, aceea a incompatibilităților farmaceutice.

In partea introductivă a broșurii, se fac considerații generale asupra incompatibilităților, apoi se stabilesc anumite reguli practice pentru reglementarea poziției farmacistului în anumite situații și pe care le găsim foarte interesante:

— rețeta poate fi modificată fără acordul medicului care a prescris-o, dacă incompatibilitatea este soluționată fără modificarea compoziției esențiale a medicamentului;

— rețeta va fi corectată numai cu avizul medicului, dacă — pentru a evita incompatibilitatea — se impun modificări esențiale;

— prescripția nu se execută dacă reacțiile dintre componente duc la descompuneri structurale.

In prevenirea sau soluționarea incompatibilităților, prof. F. Modrzejewski stabilește următoarele principii:

— In cazul cînd în preparatele lichide survine un precipitat, acesta se îndepărtează prin filtrare, dacă nu sînt antrenate și componente active. Dacă medicamentul lichid depune precipitate active, ele vor fi dispersate sub formă de suspensii, aplicîndu-se pe flacon eticheta „A se agita înainte de întrebuințare".

In cazul cînd precipitatul este format din substanțe foarte active, se va analiza fenomenul, spre a se putea îndepărta cauza care generează precipitarea. Precipitatul trebuie neapărat dizolvat. Se admit modificări în rețetă spre a se împiedica precipitarea.

— In cazul cînd componenta principală nu este solubilă în dizolvantul prescris, acesta se poate înlocui sau se folosesc substanțe ajutătoare, care îi măresc solubilitatea.

— Din componentele prescrise într-o formulă, se poate omite aceea care produce incompatibilitatea, dacă ea nu posedă o activitate proprie. In caz contrar, se va modifica (cu avizul medicului) formula farmaceutică.

— O substanță insolubilă în vehiculul prescris poate fi înlocuită cu un derivat solubil (luminalul cu luminalul sodic).

— Aplicarea unor tehnici speciale și anume: evitarea incompatibilităților prin respectarea ordinei de dizolvare a substanțelor, prin emulsionări, suspensii etc.

— In partea a doua a lucrării, care este larg dezvoltată, sînt comentate numeroase rețete, culese din farmaciile orașului și regiunii Lodz.

Exemplele studiate sînt grupate după natura procesului care stă la baza incompatibilității.

— Reacții fizice (insolubilitatea unor substanțe, lichide care nu se amestecă, amestecuri eutectice, amestecuri care se solidifică).

— Reacții chimice (între acizi și baze, de oxidare sau reducere, de dublu schimb, combinații complexe, descompuneri).

— Incompatibilități farmacodinamice.

In ultima parte sînt enumerate substanțele cele mai importante și incompatibilitățile pe care acestea le produc.

Broșura conține un material foarte util pentru farmacistul practician, care găsește în această lucrare cheia rezolvării celor mai multe incompatibilități întîlnite în farmacie.

Prof. F. Modrzejewski arată că evitarea incompatibilităților nu constituie o responsabilitate a medicului (care nu cunoaște proprietățile fizico-chimice ale substanțelor asociate într-o formulă și care are, de altfel, rolul de a urmări aspectul terapeutic), rezolvarea lor revenind exclusiv farmacistului.

P. Ionescu-Stoian

Cercetări asupra proprietăților antibiotice ale plantelor*)

Dăng-Văn-Ngu, Truăng-Upi-Lôc, Nguyên-Hán-Sinh

Această lucrare, efectuată la Catedra de biologie și parazitologie a Facultății de medicină și farmacie din Hanoi, prezintă rezultatul încercărilor efectuate pe 476 de plante din împrejurimile orașului Hanoi.

Alegerea plantelor experimentale este bazată în mare parte pe proprietățile terapeutice recunoscute de medicina populară chino-vietnameză. Determinarea proprietăților antibiotice a fost efectuată pe trei specii de bacterii: *Staphylococcus aureus*, *Baccilus subtilis* și *Esterichia coli*.

Parte dintre plante dovedind proprietăți antibiotice față de una sau mai multe din aceste bacterii, ele au fost încercate din punctul de vedere al puterii antibiotice față de infuzoare *(Paramecium candatum)*.

Procedeul folosit pentru decelarea proprietăților antibiotice față de bacterii este cel al difuziunii pe placă de geloză. Bucăți cilindrice cu un diametru de 12 mm, constituite din frunze, tulpini sau rădăcini fin mărunțite ale plantei studiate, sînt dispuse în cutii Petri la suprafața gelozei nutritive. După un repaus de 6 ore la frigider, pentru a lăsa substanțelor antibiotice timpul de a difuza, suprafața gelozei este însămînțată prin pulverizare cu o suspensie conținînd microbul care se studiază.

Notarea rezultatelor se face după incubare la 370^0, folosind următoarele semne convenționale:

0 Fără proprietăți antibiotice; microbii se înmulțesc în contact cu organele mărunțite.
± Grosimea stratului steril: 0—1,5 mm.
+ Grosimea stratului steril: 2—5 mm.
++ Grosimea stratului steril: 5—10 mm
Grosimea stratului steril: 10 mm.

Determinarea proprietăților antibiotice față de infuzoare se face prin procedeul diluției. Organele de plante proaspete sînt fin mărunțite și macerate timp de 3 ore în apă distilată în proporție de 1 g plantă proaspătă la 20 ml apă. Lichidul de deasupra, mai mult sau mai puțin clar, este considerat ca o diluție 1/20 a organului respectiv. 1 ml din această emulsie, amestecat cu 1 ml dintr-o suspensie de infuzoare, reprezintă o diluție finală de 1/40 a organului respectiv al plantei studiate. Diluțiile mai avansate de 1/80, 1/100 sau 1/320 au fost obținute prin diluarea suspensiei de plantă înainte ca aceasta să fi fost amestecată în cantități egale cu suspensia de infuzoare.

Tuburile sînt ținute la etuvă la 260^0, rezultatul fiind citit la microscop după 18 ore; în tuburile în care efectul antibiotic este pozitiv, infuzoarele sînt imobile sau nu se mai găsesc de loc.

Pentru fiecare substanță studiată se notează diluția maximă care prezintă un efect antibiotic pozitiv. S-a constatat că, din 476 de plante și organe de plante studiate, 155 au proprietăți antibiotice.

Cu 102 specii, avînd proprietăți antibiotice asupra uneia sau asupra unui număr mai mare de trei bacterii studiate, s-au făcut încercări față de infuzoare.

Tabelele în care se redau rezultatele încercărilor efectuate sînt următoarele:

Tabelul I

Plantele care prezintă proprietăți antibiotice

Nr. plantelor	Bacteria față de care au dovedit proprietăți antibiotice
41	S. aureus
26	B. subtilis
17	E. coli
22	S. aureus și B. subtilis
7	S. aureus și E. coli
10	B. subtilis și E. coli
32	Cele trei specii de microbi

* După un material primit pentru revista „Farmacia" din partea Departamentului pentru strîngerea relațiilor culturale cu străinătatea al Republicii Populare Vietnam.

Tabelul II

Rezultatul global al experimentărilor

Acţiune asupra infuzoarelor	Acţiune asupra bacteriilor: Total	S. aureus	B. subtilis	E. coli	S. aureus + B. subtilis	S. aureus + E. coli	E. coli + B. subtilis	Trei specii de microbi
Fără acţiune asupra infuzoarelor	63	16	10	8	6	4	7	12
Acţiune asupra infuzoarelor în diluţii de:								
1 : 40	10	2	1	2	4	1	—	—
1 : 80	11	—	1	1	4	1	1	3
1 : 160	5	1	—	—	1	1	—	2
1 : 240	3	1	—	—	—	1	—	1
1 : 320	3	1	—	1	—	—	—	1
1 : 640	7	2	—	—	—	1	—	4
Totalul plantelor avînd acţiune faţă de infuzoare	39	7	2	4	10	4	1	11
Totalul plantelor studiate	102	23	12	12	16	8	8	28
Raport între plante active şi plante studiate	38,3	30,4	16,7	33,3	63,0	50,0	12,5	48,0

Lista plantelor studiate care nu au dovedit proprietăţi antibiotice faţă de bacterii (şi care nu au fost încercate faţă de infuzoare) este de asemenea redată de autori, grupată pe familii. Această listă poate fi consultată de specialiştii interesaţi la redacţia revistei noastre.

Elena Aiteanu

La chimie des produits pharmaceutiques

(Chimia produselor farmaceutice)

Joseph Sivadjian, Editura Gauthier Villars, Paris, 1939 (163 pagini)

În acest tratat, care face parte dintr-o serie de monografii de chimie pură şi aplicată, J. Sivadjian continuă lucrarea apărută în 1935 (în care rezuma literatura anilor 1933—1934), completînd-o cu trecerea în revistă a datelor din anii 1935—1937.

Această lucrare este împărţită în şase capitole, şi anume: anestezice; hipnotice; antipiretice; medicamente antiinfecţioase; medicamente antimalarice; medicamente antisifilitice.

În primul capitol sînt studiaţi esterii benzoici şi aminobenzoici (anestezina, novocaina, homologii superiori ai aminoetanolului, tiocaina, aminoalcoolii cu nucleu ciclic sau heterociclic), ca şi unele substanţe obţinute prin modificări aduse acidului benzoic: uretani, amide, nuclee heterociclice (chinoleina, derivaţi ai benzotiazolului, tiazolul şi imidazolul, izochinoleina, piridina, pirimidina şi chinazolina) şi funcţii diverse (imine).

Capitolul hipnoticelor tratează despre acizii barbiturici (cu catenă laterală, substituiţi la azot, tetrasubstituiţi, aminaţi, derivaţi de la furan, tiobarbiturice), combi-

națiile moleculare ale acizilor barbiturici cu alte substanțe (veronal cu dihidrocodeină, alantoină cu veronal, aloxan cu hidantoină etc.), uree substituită (ureide, tiouree), hidantoine (metilate la azot), amide cu catenă liniară (diverse acetamide substituite) și diverse funcțiuni.

Capitolul al III-lea, consacrat antipireticelor, trece în revistă diferite substanțe ca aspirina, derivați ai anilinei, derivați ai pirazolului.

Capitolul al IV-lea tratează despre medicamentele antiinfecțioase, studiind unele amide sulfonice (paraaminofenilsulfonamida și cîțiva derivați simpli sau azoici) sulfoxizi și sulfone. Pentru unele amide sulfonice se redau: originea, metodele de identificare și dozare, ca și relația între acțiunea antimicrobiană și constituția chimică.

Capitolul al V-lea trece în revistă o serie de medicamente antimalarice derivînd de la chinolină și acridină (atebrină, săruri de acridium).

In ultimul capitol sînt descrise diferite medicamente antisifilitice avînd la bază derivați ai arsenului pentavalent (stovarsol, amide de tipul triparsamidei, derivați ai naftalenului, ai piridinei, benzimidazolului, chinoleinei, carbazolului, acridinei, nucleului furanic), derivați ai arsenului trivalent (arsenobenzen), ai staniului (emetice de staniu), ca și derivați ai bismutului.

Monografia este foarte interesantă, bine documentată și cuprinde o bogată bibliografie în care sînt citate 565 de lucrări.

Al. Mavrodin

L'échange d'ions et les échangeurs

(Schimbul de ioni și schimbătorii)

G. V. Austerweil, Editura Gauthier-Villars, Paris, 1955, pagini 327.

Astăzi, schimbul de ioni a devenit în chimie un procedeu cu aceeași largă utilizare ca și distilarea, filtrarea, cristalizarea etc., iar revistele de specialitate publică în fiecare număr articole cu privire la noi aplicații ale acestei metode, atît în industrie, cît și în laborator.

Apariția unei cărți care să sistematizeze această vastă bibliografie este bine venită.

Volumul cuprinde două părți: I. Principii generale, chimia și modul de funcționare al schimbătorilor de ioni; II. Aplicații ale schimbătorilor de ioni la tratarea lichidelor.

Autorul studiază, pe de o parte, diferitele baze teoretice și aspectele acestui fenomen și, pe de altă parte, cîteva din multiplele aplicații ale procedeului. Exemplele de utilizare expuse de autor dau cercetătorilor posibilitatea de a se orienta în rezolvarea unor probleme noi.

De la început se precizează că schimbul de ioni diferă de cromatografie, cu care există tendința de a fi asimilat, schimbul de ioni fiind citat chiar, în manualele de cromatografie, ca o ramură a acesteia. Dar, în timp ce cromatografia este un fenomen de adsorbție fracționată, deci o reacție pur fizică, schimbul de ioni este o reacție chimică, bazată pe formarea unui dublet electronic.

In capitolul I, se face un amplu istoric al fenomenului, arătîndu-se că încă spre sfîrșitul secolului al XVIII-lea procedeul lui Scheele de fabricare a sodei caustice se baza pe un schimb de ioni. Se citează și multe alte exemple: lucrările lui Willstätter, Standnikof, Way, Fischer și Fuchs, Adams și Holms (care marchează o nouă fază, prin brevetarea metodelor de preparare a rășinilor sintetice) etc. Se descriu apoi filmele schimbătoare și schimbătorii de electroni.

Capitolul II tratează despre chimia schimbătorilor de ioni, expunîndu-se încercările recente de preparare a acestora. Astfel, în sinteza schimbătorilor se remarcă tendința de a obține produse specializate pentru fiecare grupă de aplicații, ajungîndu-se la sintetizarea schimbătorilor cu diferite structuri, avînd acidități și bazicități progresive.

In privința clasificării acestor substanțe, ele se împart în schimbători de cationi — care sînt acizi sau săruri de acizi — și schimbători de anioni — care

sînt baze. Totodată, autorul este de părere că și complexonele, studiate de Schwarzenbach, fac parte din categoria schimbătorilor de ioni, fiind în același timp și schimbători de anioni și de cationi; în consecință, el clasifică aceste produse ca grupuri de schimbători complexanți.

În capitolul III se discută modul de funcționare a schimbătorilor, comparîndu-se cele trei concepții existente și ajungîndu-se la concluzia că ele par să ducă la rezultate analoge, fenomenele fizice care se produc la interfața solid-lichid avînd un rol primordial. Bazîndu-se pe observații experimentale, autorul explică practic schimbul de ioni, considerînd că el este asimilabil unei extracții de solvat dintr-un lichid, cu ajutorul unui solvent nemiscibil; acest solvent nemiscibil este schimbătorul, iar solvatul, ionul care se schimbă.

În capitolul IV, autorul indică metodele de determinare a caracteristicilor schimbătorilor de ioni prin măsurări fizico-chimice și anume: capacitatea de schimb, umflarea, activitatea generală și selectivitatea. De multe ori va fi necesară determinarea densității aparente precum și granulometria și volumul interstițial, de aceea se dau și indicații pentru aceste determinări.

Considerînd că, cel puțin deocamdată, cea mai importantă utilizare a schimbului de ioni o constituie aplicarea la lichide, în partea a doua a cărții autorul se ocupă exclusiv de acest domeniu.

Astfel, în capitolul V sînt prezentate metodele de purificare a apei, iar în capitolul VI se descriu aplicațiile schimbătorilor de ioni la tratarea lichidelor alimentare, ca: vin, cidru, lapte, sucuri de fructe.

În capitolul următor — al VII-lea — sînt clasificate metodele de tratare a lichidelor industriale, iar în capitolul VIII sînt expuse aplicațiile schimbătorilor de ioni în metalurgia apoasă.

Deși autorul consideră că în chimia analitică rezultatele într-adevăr concludente sînt rare, el studiază — în capitolul IX — lucrările care s-au întreprins în această direcție.

În capitolul X sînt redate aplicațiile din industria chimiei organice, unde schimbătorii servesc la efectuarea mai multor reacții.

În capitolul XI se discută despre aplicațiile schimbătorilor în industria farmaceutică, unde ei servesc la extracția unor produși de origine vegetală, cum sînt: diverși alcaloizi, iodul din algele marine, purificarea antibioticelor, prepararea unor hormoni, prepararea metioninei, tratarea sîngelui destinat pentru transfuzii etc.

Schimbătorii de ioni și-au găsit aplicații și în terapeutică. Astfel, în capitolul XII, autorul arată modul de întrebuințare al acestora ca: agenți diuretici (influențînd eliminarea ionilor de sodiu din organism), în ulcere (acționînd asupra acidității tractului digestiv) în tulburări provocate de sarcină, precum și ca dezinfectanți și anestezici locali.

Domeniul de utilizare al schimbătorilor de ioni lărgindu-se continuu, autorul face o selecție a rezultatelor obținute efectiv, a lucrărilor destul de cunoscute pentru a putea fi apreciate sau a acelora care par mai indicate să dea orientări asupra aplicațiilor posibile, științifice sau industriale.

Vasta bibliografie citată (cca. 500 de lucrări, articole și tratate) este inclusă la sfîrșitul fiecăruia din cele 12 capitole. Lucrarea conține și un index alfabetic pe autori. Cele 93 de figuri, reprezentînd scheme și fotografii de instalații, măresc și mai mult valoarea acestei cărți, care este utilă tuturor celor ce doresc să cunoască și să lucreze în acest domeniu.

Viorica Florea

Rostilinne glykosidy

(Glicozide vegetale)

Alois Vystrcil, Nakladatelstoi Ceskoslovenské Akademie Véd., Praga 1955 (310 pagini)

Acest manual constituie o monografie a glicozidelor vegetale, cuprinzînd o trecere în revistă a lucrărilor publicate pînă la sfîrșitul anului 1954.

După cum mărturisește autorul în prefață, lucrarea sa are scopul de a completa monografiile existente cu privire la glicozidele naturale: „Die Glukoside" de van Rijn,

1931, „The Glycosides" de R. I. McIlrovho, 1951 etc., completare care devenise necesară în urma importantelor progrese realizate în ultimii ani în domeniul cercetării acestor substanțe de natură vegetală.

În primul capitol (introducere), se discută structura și denumirea glicozidelor, apoi sînt expuse principalele metode aplicate la sinteza glicozidelor naturale: metoda Koenigs-Knorr și metoda Schmitz-Hillebrecht.

Urmează o scurtă prezentare a metodelor aplicate pentru determinarea structurii glicozidelor și a legăturii dintre agliconi și hidrați de carbon. Se vorbește apoi despre extragerea și izolarea glicozidelor din materii prime vegetale. Acest prim capitol este completat de 100 indicații bibliografice.

În capitolele următoare (II—XIII) sînt descrise glicozidele clasificate pe baza structurii chimice a agliconilor.

Astfel, în capitolul al II-lea sînt descrise cele mai simple glicozide, ai căror agliconi sînt reprezentați prin diferiți alcooli. Se vorbește despre proveniența naturală, metodele de analiză și însușirile chimice și fizice pe care le au aceste substanțe, iar în continuare, despre stabilirea structurii lor și metodele de sinteză. Capitolul al II-lea cuprinde 63 de indicații bibliografice.

În capitolul al III-lea sînt cuprinse cianglicozidele, substanțe care, prin hidroliză, dau naștere — pe lîngă diferiți hidrați de carbon și agliconi — și la o moleculă de acid cianhidric (13 substanțe). Se indică reacțiile care au loc la hidroliza acestor substanțe și procedeele de sintetizare. Capitolul prevede 56 de indicații bibliografice.

În capitolul al IV-lea se tratează despre tioglicozide, produse care, prin hidroliză, dau naștere la o moleculă de glucoză și la substanțe conținînd sulf (6 substanțe). Autorul citează la acest capitol 38 de indicații bibliografice.

În capitolul al V-lea sînt descrise glicozidele în care agliconul este un fenol sau derivați ai acestuia, conținînd unul sau mai mulți oxidrili (29 de substanțe). Capitolul cuprinde 156 de indicații bibliografice.

Capitolul al VI-lea descrie derivați ai fenilbenzilpironului, glicozide de culoare galbenă sau portocalie, care se găsesc în flori, frunze și în alte organe ale plantelor *Dicotyledoneae.*

Agliconii acestor substanțe sînt derivați ai γ —benzopironului (cromon) substituiți în poziția 2 sau 3.

În ce privește hidratul de carbon, acesta este în majoritatea cazurilor D-glucoza: se întîlnesc, însă, și D-galactoza, α —ramnoza, α —arabinoza, apiosa, dizaharide și trizaharide.

Se discută mai întîi despre izolarea și identificarea glicozidelor și a agliconilor, tratîndu-se apoi despre reacțiile de colorare pentru identificarea glicozidelor din această grupă, despre spectrele de absorbție în ultraviolet și metodele utilizate la sinteza agliconilor și a glicozidelor. Urmează descrierea a 56 de glicozide și a agliconilor respectivi, cuprinși în opt tabele. Acest capitol este completat de 377 de indicații bibliografice.

În capitolul al VII-lea este prezentată grupa antocianidinelor, glicozide de culoare roșie, albastră sau violetă, care se găsesc în florile și frunzele plantelor *Dicotiledoneae* și ai căror agliconi sînt derivați de flaviniu. Se descrie structura agliconilor și a hidraților de carbon care intră în compoziția acestor glicozide. În funcție de legătura glicozidică existentă, substanțele din această grupă sînt împărțite în cinci categorii.

Autorul prezintă separarea acestor substanțe din materialele vegetale, metodele de identificare și de dozare, spectrele lor de absorbție, degradarea antocianidinelor și sinteza acestora. În continuare se face o descriere a fiecărei cianidine în parte și a glicozidelor respective. Capitolul al VII-lea cuprinde 137 de indicații bibliografice.

În următoarele capitole se vorbește despre glicozidele derivate ale cumarinei (capitolul al VIII-lea: 14 substanțe) și cele derivate ale antracenului (capitolul al IX-lea: 26 de substanțe).

În capitolul al X-lea se prezintă glicozidele cardiotonice ale căror agliconi au structură steroidică, trăsătura lor caracteristică fiind prezența ciclului lactonic cu 4 sau 5 atomi de carbon. Autorul prezintă: structura și denumirea lor, ca și hidrații de carbon care intră în compoziția substanțelor din grupa de mai sus, metodele de izolare și de dozare cantitativă, ca și indicații privind activitatea lor biologică. În tabele sînt redate proprietățile a 39 de agliconi steroizi, a 95 de glicozide cu structură stabilită și a 53 de glicozide a căror structură nu este complet clarificată. Autorul citează 293 de indicații bibliografice.

În capitolele următoare se vorbește despre saponine (capitolul al XI-lea), glicozide cu diferiți agliconi (capitolul al XII-lea) și despre glicozide cu constituție necunoscută (capitolul al XIII-lea).

Această monografie aduce un aport valoros la studierea și cunoașterea substanțelor de proveniență vegetală. Ea poate fi recomandată institutelor de cercetări și de învățămînt superior și tuturor specialiștilor care se ocupă cu studiul glicozidelor. Conținînd o bogată bibliografie, manualul constituie un ajutor prețios pentru clarificarea și rezolvarea diferitelor probleme aparținînd domeniului vast al substanțelor naturale de proveniență vegetală.

V. Cuculescu

Die ätherischen Öle

(Uleiurile eterice)

E. Gildemeister, Fr. Hoffman, Editura Academiei, Berlin, ed. a IV-a, 1956

Ediția a III-a a tratatului clasic „Uleiurile eterice", de E. Gildemeister și Fr. Hoffman a apărut în 1928—1931 în trei volume; după 25 de ani, Editura Academiei din Berlin publică în șapte volume ediția a IV-a a acestui tratat, revizuită și completată, sub îngrijirea dr. W. Treibs și cu colaborarea d-rilor Bournot, Gretz, Hauschild, Schmidt, Weber și Weichsel, personalități științifice dintre cele mai competente în acest domeniu.

Apariția ediției a IV-a a fost impusă de următoarele fapte: în ultimii 30 de ani s-au făcut cercetări foarte importante în clasa politerpenelor, substanțe care formează în majoritatea cazurilor constituienții principali ai uleiurilor esențiale. Cercetările au permis stabilirea structurii unei serii de substanțe chimice de natură politerpenică, sinteza unora din ele, precizarea constantelor fizico-chimice și punerea la punct a cîtorva metode noi, sensibile și precise de identificare și dozare.

Toate aceste rezultate obținute au fost și sînt aplicate cu succes la studiul uleiurilor esențiale. Un alt fapt deosebit de important, care a determinat apariția ediției a IV-a a acestui tratat, este avîntul pe care l-a luat în ultimii ani în întreaga lume studiul chimic al plantelor. Acest studiu a condus la descoperirea și izolarea de noi substanțe chimice și de noi plante conținînd uleiuri eterice, substanțe și uleiuri esențiale care și-au găsit întrebuințarea, fie în terapeutică, fie în diferitele ramuri ale industriei chimice.

De asemenea, nu trebuie pierdut din vedere că ultimele cuceriri ale științei, și în special ale chimiei fizice, au avut repercusiuni importante și asupra procedeelor de extracție a uleiurilor esențiale.

Toate aceste aspecte noi explică apariția ediției a IV-a a tratatului „Uleiurile eterice" în spațiul larg al celor șapte volume.

Privită în ansamblul ei, lucrarea cuprinde două părți:

Partea A (generalități), alcătuită din trei volume, prezintă în primul volum date în legătură cu istoricul, întrebuințarea, biochimia sistematică și obținerea uleiurilor eterice, iar în volumul al II-lea și al III-lea sînt expuse metodele analitice folosite și principalii constituenți cunoscuți ai uleiurilor eterice.

Partea B (specială), constituită din patru volume, este consacrată descrierii uleiurilor esențiale cunoscute. În general, la fiecare ulei se găsesc înscrise următoarele date: un scurt istoric, denumirea și originea geografică a plantelor de la care se extrage uleiul, procedeul de obținere, compoziția chimică și proprietățile fizice ale acestuia, la sfîrșitul fiecărei monografii fiind indicată și bibliografia care a servit la alcătuirea ei.

Cele două volume (I și IV) primite din partea Editurii Academiei din Berlin la redacția revistei noastre sînt editate în condiții foarte bune. Ele interesează, atît prin sistematizarea materialului prezentat în lumina ultimelor cercetări științifice întreprinse în această direcție, cît și prin schițele de aparate și planșele colorate cu caracter istoric care însoțesc textul.

Lucrarea are o importanță esențială pentru analiștii și cercetătorii care studiază răspîndirea, compoziția și obținerea uleiurilor esențiale din plante.

D. Gr. Constantinescu

Pharmakologie als theoretische Grundlage einer rationellen Pharmakotherapie

(Farmacologia, baza teoretică a unei farmacoterapii raționale)

Knud O. Moller

Benno Schwabe & Co., Verlag, Basel, 1953 (812 pagini)

Acest manual constituie a II-a ediție germană redactată după ediția a IV-a daneză apărută în 1952.

Farmacoterapia rațională se sprijină, pe de o parte, pe cunoașterea precisă a cauzelor fiziopatologice ale bolilor, iar pe de altă parte, pe modul de acțiune al substanțelor medicamentoase. Deci la baza farmacoterapiei raționale se află fiziologia și pato-fiziologia, precum și farmacologia experimentală și clinică.

De aceea, autorul prezintă în lucrarea sa o selecție a cîtorva capitole de farmacologie, necesare pentru a înțelege aplicarea rațională a medicamentelor. Au fost excluse capitolele de farmacologie referitoare la substanțele fără utilizare terapeutică, în schimb au fost menținute acele substanțe cu importanță toxicologică.

Textul este elaborat pe baza lucrărilor originale și a monografiilor consultate. Referințele bibliografice privind articolele originale sînt incluse în bibliografia generală, iar cărțile în bibliografia fiecărui capitol.

Pentru a elimina confuziile, autorul dă definiții precise pentru fiecare noțiune importantă, alcătuind și un index al acestora la sfîrșitul volumului.

Din cauza dezvoltării recente a domeniului farmacologiei, ediția prezentă se deosebește mult de cele precedente.

Astfel, s-a lărgit capitolul de generalități, se discută antibioticele și chimioterapicele noi, s-au introdus noile simpaticolitice, medicamente curarizante, antihistaminice, vitamine și hormoni. S-au prelucrat capitolele cu privire la sulfamide, penicilină, streptomicină, insecticide, antiepileptice, acid salicilic, vitamina A, B, C, heparină și insulină. S-au completat toate capitolele cu cele mai recente date și s-a pus la punct indexul pe subiecte.

Cartea este împărțită în 12 captole mari. O parte generală, referitoare la metabolismul, modul de acțiune, sinergismul, sensibilizarea și efectele secundare toxice ale medicamentelor și apoi capitole distincte, referitoare la substanțele bactericide; chimioterapice (coloranți, sulfamide, antibiotice, antimalarice, vermifuge, insecticide, antihelmintice); substanțe cu acțiune locală (folosite pentru miros și gust, de protecție, antiacide, tananți, caustice, lubrefiante, amare, laxative); narcotice, cu acțiune asupra sistemului nervos autonom; cardio-vasculare; antipiretice; vitamine și hormoni; hematopoetice; săruri; acizi; baze; metaloizi; metale ușoare și grele.

Fiecare capitol constituie o monografie de sine stătătoare, în cadrul căreia substanțele sînt descrise detaliat, din punctul de vedere al structurii chimice, al modului de acțiune al folosirii clinice și al ambalajului comercial.

Această lucrare, prin orientarea sa — îndreptată în vederea stabilirii unei farmacoterapii raționale — prin expunerea sistematizată și clară a fiecărui capitol, sprijinită pe o literatură de specialitate recentă și completă, nu constituie numai un excelent manual pentru studenți, dar și un îndreptar prețios și util folosit de medicii practicieni și de cercetătorii din domeniul medicamentului în clarificarea și rezolvarea numeroaselor probleme ale farmacologiei.

Mariana Georgescu

REFERATE

STUDIUL ALCALOIZILOR DIN *VERATRUM ALBUM* (**Z. Vejdelek, V. Treka, Ceskoslov.** Farmacia, 1957, nr. 2, p. 65).

În vederea obținerii din *Veratrum album* a unui preparat hipotensiv activ cu toxicitate redusă, autorii au extras rădăcinile acestei plante cu diferiți dizolvanți, începînd cu cei apolari și terminînd cu cei polari. S-a obținut o serie de produse a căror activitate a fost studiată pe șoareci, constatîndu-se că cele mai active, în ceea ce privește activitatea hipotensivă, și în același timp cele mai puțin toxice, sînt fracțiunile obținute prin extragere cu eter și acetonă. Aceste fracțiuni, denumite VEB V au fost cercetate din punct de vedere terapeutic.

V. C.

UTILIZAREA SCHIMBĂTORILOR DE IONI ÎN CHIMIA ALCALOIZILOR (**J. Böswort. A. Jindra,** Ceskoslov. Farmacia, 1957, nr. 2, p. 77).

Studiul este alcătuit din trei comunicări distincte.

În prima lucrare intitulată „Studiul adsorbției morfinei și a principalilor alcaloizi din opiu pe schimbători de ioni", autorii expun cercetările întreprinse în acest scop. Alcaloizii de opiu, avînd caracter bazic, se adsorb pe cationiți, iar morfina, conținînd gruparea fenolică, se adsoarbe și pe anioniți cu caracter bazic pronunțat.

Metoda elaborată de autori se bazează pe următorul principiu: extractele din capete de mac sau din opiu se adsorb întîi pe cationiți, pentru a le separa de substanțele-balast; după aceasta, ele se eluează de pe cationiți cu dizolvanți adecvați și se trec prin anioniți, pe care se adsoarbe numai morfina. De pe anioniți, morfina poate fi eluată cu dizolvanți potriviți.

În cadrul cercetărilor, s-a urmărit, în primul rînd, mersul adsorbției și al eluării morfinei pe o serie de anioniți: Amberlita I.R. 400, Lewatita M. N., Wofatita α 150. Wofatita α 160, constatîndu-se că cel mai potrivit anionit pentru adsorbția acestui alcaloid este Lewatita M.N. Studiul vitezei de eluare a morfinei s-a făcut cu diferiți agenți de eluare, utilizînd soluțiile de acid clorhidric 0,1 n, acid formic 0,1 n, acid acetic 0,5 n, stabilindu-se că soluția de acid acetic 0,5 n este cea mai indicată pentru acest scop.

În continuare, s-a studiat comportarea morfinei pe anioniți, în prezența alcaloizilor fără grupări fenolice: narcotină, papaverină, tebaină, codeină, narceină, constatîndu-se că, prin trecerea soluțiilor conținînd morfina și alcaloizii menționați sub formă de clorhidrați prin coloane cu Lewatită M.N., morfina se adsoarbe cantitativ, iar ceilalți alcaloizi trec în efluent, deci separarea morfinei de acești alcaloizi este posibilă.

Apoi s-au cercetat o serie de cationiți: Wofatita F., Lewatita P.N., Lewatita K.S.N., Lewatita, Lewatita C N O, Stoionita, V U S P — R O A, stabilindu-se că pe Wofatita F morfina se adsoarbe cantitativ și poate fi eluată repede cu soluții apoase de NaOH și NH_3.

Bazîndu-se pe rezultatele expuse în această comunicare, autorii studiază, în a doua lucrare, izolarea morfinei din capete de mac, pentru ca în a treia să cerceteze izolarea și determinarea morfinei din opiu.

V. C.

DETERMINAREA GRAVIMETRICĂ ȘI POLAROMETRICĂ A DERIVAȚILOR ACIDULUI XANTEN-9-CARBOXILIC (BANTIN ȘI PROBANTIN) (**I. Kraemar, Z. Stejskal,** Ceskoslov. Farmacie, 1957, nr. 3, p. 139).

Determinarea bantinei (metilbromura esterului β-dietilaminoetilic al acidului xanten-9-carboxilic) și a probantinei (metilbromura esterului diizopropiletilic al acidului xanten-9-carboxilic) se bazează pe precipitarea acestor substanțe cu acid silico-wolframic în mediu acid. Se formează un produs cu următoarea compoziție: SiO_2. 12 WO_3. 4 molecule de bază. Cantitatea de bantină poate fi determinată prin cîntărirea precipitatului obținut sau utilizînd polarograful tip Heyrowsky V. 301.

V. C.

V. C. = Victor Cuculescu; M. G. = Mariana Georgescu.

STUDIUL ADSORBŢIEI BARBITURAŢILOR PE SCHIMBĂTORI DE IONI (**A. Jindra, F. Balak,** Ceskoslov. Farmacia, 1957, n. 3, p. 148).

S-a cercetat procesul de adsorbţie a barbituraţilor (barbital, fenobarbital, alobarbital, alopropinal, hexabarbital, narcobarbital, tiopentobarbital) pe anioniţi cu pronunţat caracter bazic, în mediu alcoolic. S-a constatat că barbituraţii menţionaţi se adsorb practic cantitativ pe Lewatita M.N. şi Amberlita I R A 400. De pe aceşti anioniţi, barbituraţii pot fi eluaţi cu soluţie metanolică de acid acetic. Din rezultatele experienţelor, rezultă că anumiţi anioniţi pot fi întrebuinţaţi pentru determinarea barbituraţilor în diferite produse farmaceutice.

V. C.

TITRĂRI COMPLEXONOMETRICE PENTRU CONTROLUL PREPARATELOR GALENICE (**Magda Sarsunova,** Die Pharmazie, 1957, nr. 1, p. 33—35).

Se elaborează o metodă pentru dozarea rapidă a carbonatului de calciu în unguentele cu sulf, fără a fi necesară izolarea carbonatului. Se titrează cu complexon III, folosind murexidul ca indicator.

De asemenea, autorul a utilizat, pentru dozarea directă a acidului cianhidric în apa de migdale amare, formarea sării complexe nichel-amoniu-tetracianură.

Metodele, simple, rapide şi precise, sînt adecvate pentru farmacii şi laboratoare de control.

M. G.

DISTRIBUŢIA ULEIULUI ETERIC ŞI A CITRALULUI ÎN *NEPETA CATARIA* L. VAR *CITRIODORA* ŞI INFLUENŢA DIFERITELOR TIPURI DE USCARE ASUPRA CONŢINUTULUI DE ACESTE SUBSTANŢE ÎN DROGURI (**J. Holubek, B. Kroulik,** Die Pharmazie, 1957, nr. 1, p. 52).

Pe baza unui studiu sistematic experimental se stabileşte că cel mai ridicat conţinut de ulei eteric şi de citral se află în flori, iar cel mai scăzut, în tulpină. De asemenea, se precizează că prin uscarea plantei cu raze infraroşii, la o depărtare de sursă de 70 cm, se realizează cea mai mică pierdere în ulei eteric şi în citral.

M. G.

REALIZĂRI OBŢINUTE ÎN ANUL 1955 ÎN DOMENIUL ANALIZEI DE MEDICAMENTE (**M. Borovicka, V. Hach,** Die Pharmazie, 1957, nr. 2, p. 67—78).

Acest articol reprezintă un supliment la referatul de ansamblu apărut în 1956, în nr. 11, p. 697 al revistei „Die Pharmazie", sub titlul „Progrese în domeniul sintezei medicamentelor în anul 1955". Folosind un material documentar foarte bogat, autorul trece în revistă ultimele realizări obţinute în domeniul antibioticelor, alcaloizilor, sapogeninelor, glicozidelor cardiace, hormonilor şi vitaminelor. Prezentarea este sistematică, articolul cuprinzînd ca aspecte mai importante: cercetări pentru elucidarea constituţiei antibioticelor cunoscute, studii stereochimice şi studii privind izolarea din diferite plante a alcaloizilor (veratrum, curara, secară, tropan, morfină, colhicină).

De asemenea, se discută lucrările referitoare la sapogenine, glicozide cardiace, A.C.T.H. şi vitamina B_{12}.

M. G.

ACTIVITĂŢI ŞTIINŢIFICE

Din activitatea societății științelor medicale, secția farmacie, Tîrgu Mureș

În cursul semestrului I/1957, Secția farmacie — Tîrgu Mureș a desfășurat următoarea activitate:

Ședința din 31 ianuarie 1957, sub preşedinţia conf. Z. Hankó.

Medic veterinar *Maria Ialco:* „Despre medicamentele veterinare indigene și importate".

În cadrul subiectului tratat, autoarea atrage atenția asupra faptului că diversele specii de animale au o sensibilitate diferită față de același medicament, unele dintre ele fiind hipersensibile, ceea ce se manifestă prin fenomene grave de intoxicații. Astfel, bovinele sînt hipersensibile față de mercur și sărurile lui, păsările față de clorură de sodiu, pisica față de fenol etc.

Referatul prezentat a făcut cunoscut farmaciștilor, printre altele, că în țara noastră funcționează numeroase spitale și farmacii veterinare.

Ședința din 28 februarie 1957

Dr. A. Kovács și *L. Bukaresti:* „Viața și opera lui D. I. Mendeleev".

În această ședință plenară, la care au participat toate secțiile Societății științelor medicale din cadrul Filialei, s-a adus un omagiu vestitului savant rus D. I. Mendeleev, de la moartea căruia se împlineau 50 de ani.

După o scurtă biografie a acestui mare savant, s-a trecut în revistă bogata operă științifică a întemeietorului chimiei moderne și, în special, descoperirea legii periodice a elementelor, insistîndu-se asupra importanței ei pentru dezvoltarea chimiei și a radiochimiei.

Ședința din 28 martie 1957, sub preşedinţia decanului Facultăţii de farmacie farm. G. Rácz.

D. Suciu: „Problema cultivării rădăcinii de valeriană în Regiunea Autonomă Maghiară".

Autorul face, o descriere amănunțită privitoare la metoda de cultivare a rădăcinii de valeriană, procedeu prin care s-a reușit să se obțină un drog foarte bogat în principii active, arătînd că toată cantitatea cultivată în Regiunea Autonomă Maghiară este valorificată prin export.

In cadrul discuțiilor au luat cuvîntul: farm. G. Rácz, care a arătat că valeriana cultivată la noi în țară este o specie importată din Olanda și că ea se dezvoltă foarte bine în Regiunea Autonomă Maghiară; farm. I. Elekeș a atras atenția asupra faptului că printre colectorii rădăcinii de valeriană s-au observat intoxicații cu acest drog.

Colectivul Catedrelor de botanică, farmacognozie și galenică: „Dezbaterea problemei rădăcinii de valeriană și a preparatelor sale".

Din punct de vedere botanic, au fost prezentate diferitele varietăți de valeriană. Prof. E. Kopp a expus cîteva aspecte ale cultivării rădăcinii de valeriană, iar conf. Z. Hankó a vorbit despre preparatele oficinale și magistrale conținînd rădăcină de valeriană, precum și despre produsele tipizate indigene și străine.

Ședința din 25 aprilie 1957, prezidată de conf. A. Kiss.

Conf. Z. Hankó, G. Ajtony: „Studiul comparativ *in vitro* și *in vivo* al capsulelor amilacee și capsulelor operculate".

Ocupîndu-se de problema revizuirii formelor medicamentoase, autorii au studiat forma cea mai adecvată pentru administrarea pulberilor. Experiențele au căutat să determine care din învelișuri eliberează pulberea într-un timp mai scurt, constatîndu-se că acestui scop îi corespund în primul rînd capsulele operculate.

La discuții au luat cuvîntul conf. A. Kiss și farm. I. Berekméri, care au subliniat importanța revizuirii formelor de administrare a pulberilor, respectiv a comprimatelor.

J. Papp, A. Fekete (studenți anul V): „Despre aparate automate de divizare a pulberilor".

După ce trec în revistă diferitele procedee de divizare manuală a pulberilor, care au la bază aprecierea vizuală, autorii descriu divizarea automată cu ajutorul unei balanțe electromotrice construită de ei și prezentată cu această ocazie.

În cadrul discuțiilor au luat cuvîntul: conf. Z. Hankó, care subliniază utilitatea aparatului automat de divizare a prafurilor, în special pentru farmaciile de circuit închis; asistent A. Szabó, care face unele propuneri menite să mărească sensibilitatea aparatului; farm. T. Horváth își exprimă îndoiala asupra preciziunii metodei expuse, iar farm. L. Sarudi, directorul Oficiului farmaceutic regional Tg. Mureș, acordă o deosebită atenție experiențelor autorilor și îi asigură de tot sprijinul pentru extinderea acestei metode.

Ședința din 30 mai 1957, prezidată de rectorul I.M.F. Tg. Mureș, dr. T. Andrásofszky.

Această ședință plenară, organizată de Ministerul Sănătății și Prevederilor Sociale, Ministerul Industriei Petrolului și Chimiei, Societatea științelor medicale — Secția farmacie și Comitetul Central al Sindicatului Muncitorilor Sanitari, s-a bucurat de o largă participare a farmaciștilor și medicilor din Tg. Mureș.

În ordinea de zi au figurat conferințele:

Acad. prof. *D. Miskolczy* și colaboratorii: „Probleme în legătură cu derivații hidantoinici".

Prof. *P. Dóczy* și colaboratorii: „Despre preparatele feroase întrebuințate la Clinica medicală din Tg. Mureș"

Comparînd comportarea diferitelor preparate de fier administrate pe cale bucală, autorii recomandă întrebuințarea fertoninului, cu care s-au obținut rezultatele cele mai bune și preconizează scoaterea din uz a siropului de hemoglobină.

Conf. *Z. Hankó:* „Dezvoltarea industriei de medicamente și medicamente noi indigene".

Autorul subliniază preocuparea industriei noastre de medicamente de a produce cît mai multe medicamente moderne și eficace și de a scoate din uz pe cele învechite. Așa de exemplu, arsenalul terapeutic va fi îmbogățit — printre altele — cu dicilină, retacilină, tiomeracil, ACTH etc., iar pe de altă parte, în cursul acestui an se vor scoate din uz formosulfamida, glanda mamară, fiolele de ovarii, de placentol etc. Totodată, faptul că multe din medicamentele romînești sînt solicitate la export (penicilină, foliculină, calciu gluconic etc.), demonstrează din plin calitatea lor.

Conferințele au fost urmate de discuții vii, la care au luat parte numeroși medici și farmaciști. De altfel, această ședință va fi discutată mai pe larg în revista „Medicamentele noastre".

Ședința din 27 iunie 1957, prezidată de A. Kacsó, farmacistul-șef al Regiunii Autonome Maghiare.

Conf. *Z. Hankó* și *Z. S.-Csath:* „Contribuții la prepararea oxidului de fier zaharat".

Modificînd parțial metoda preconizată de cercetătorii englezi, autorii prepară o soluție injectabilă stabilă de oxid de fier zaharat, care conține 2% fier metalic și are pH-ul în jurul lui 9. Controlul farmacodinamic al acestei soluții este în curs de efectuare.

Farm. *E. Osváth:* „Contribuții la rezolvarea unitară a problemelor de receptură".

Autorul expune o serie de observații cu privire la executarea rețetelor magistrale, rezultate dintr-o experiență de 40 de ani în munca de receptură.

Conferința a fost urmată de discuții vii, în cadrul cărora au luat cuvîntul decanul Facultății de farmacie, colectivul Catedrei de galenică și alții.

I. Várterész (absolvent al Facultății de farmacie din Tg. Mureș): „Asocierea bromurii de calciu cu fosfatul de codeină".

Ocupîndu-se în special de asocierea fosfatului de codeină cu bromură de calciu în prezența siropului de vitamină C, autorul prezintă diferite metode de rezolvare a acestei probleme.

Conf. *Z. Hankó, Z. S.-Csath, E. Szántó:* „Cercetări preliminare pentru determinarea precipitatului existent în soluțiile care conțin antipirină, bromuri și diferite extracte vegetale".

Observînd adesea în siropul pasifloral un sediment cristalizat, care prin simpla agitare nu se mai redizolvă, autorii l-au analizat și au constatat că este format din antipirină. În concluzie, ei recomandă ca siropurile care conțin sediment să nu fie eliberate.

I. P. 2, c. 3271

Országos Műszaki Könyvtár TULAJDONA